

Bu Sayıda;

- Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi
Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi
Prematüre Retinopatisi ve Tedavisi
Titanyum Üzerinde HGF-1'in Fiksasyon Yöntemleri
Acil Serviste Pelvik Fraktür Hastaları
Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan
COVID 19 (+) Hastaların Prognozu
Kurkuminin Melanomaya Etkisi
Rekalibre PRE-DELIRIC Modeli
GBM'de Sağkalım ve Prognostik Faktörler
Rejyonal Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonu
Pediatriye Corpus Callosum İndeksi
MR-TRUS Füzyon ve Kognitif Füzyon Biyopsi Teknikleri
Multiple Myelomda Kombinasyon Tedavisi
Yeni Bir Solvent Olarak Aseton
Meme Kanseri Nöroleptik Malign Sendrom
BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık
Deneysel Hayvan Araştırmalarında Standardizasyon
İskemide Reaktif Astrositler

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

Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim Dilay DEMİRAYAK, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Beyza ENER, Vildan ÖZKOCAMAN	1
Adli Tıp Ana Bilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi Ali Metin DÜZCAN, Dilek DURAK, Recep FEDAKAR, Nursel TÜRKMEN İNANIR	9
Prematüre Retinopatisi ve İntravitreal Bevacizumab Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi Bayram Ali DORUM, Zeynep ŞENOCAK, Mustafa YAŞAR, Didem DEMİRAĞ	17
Titanyum Abutment Üzerinde Çeşitli Prosedürlerle Fikse Edilmiş HGF-1 Hücrelerinin Değerlendirilmesi Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU, Ebru ALİMOĞULLARI, Mualla Pınar ELÇİ	23
2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Başvuran Pelvik Fraktür Tanısı Alan Hastaların Analizi Burçin AYDIN, Şahin ASLAN, Vahide Aslıhan DURAK, Hakan ÇELEBİ	31
Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi Ali EKİN, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN	37
Hastaneye Yatırılan COVID 19 (+) Hastaların Laboratuvar Parametreleri ve Prognoza Etki Eden Faktörler: Kesitsel Çalışma Hayrettin GÖÇMEN, Gülçin BÖLÜK, Demet BÜYÜK AKBAŞ, Nurhan KÖKSAL, Serap BAYRAKDAR, Filiz DİNÇER	43
Kurkuminin SK-MEL-30 İnsan Melanoma Hücrelerine Etkisinin Araştırılması Bahar KARTAL, Ebru ALİMOĞULLARI, Tuba ÖZDEMİR SANCI	49
Yoğun Bakım Deliriyumunun Erken Tespitinde Rekalibre PRE-DELIRIC Modelinin Prospektif Değerlendirilmesi Öznur ERBAY DALLI, Gülbahar ÇALIŞKAN, Yasemin YILDIRIM, Nermin KELEBEK GİRGİN	55
Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma Süreyya SARIHAN, Gürkan Gurbay ASLAN, Türkan EVRENSEL, Hasan KOCAELİ	63
Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma Pınar KÜÇÜKDEMİRÇİ KAYA, Ferda Şöhret KAHVECİ, Nermin KELEBEK GİRGİN, Remzi İŞÇİMEN	71
Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması Sefa IŞIKLAR, Rifat ÖZPAR	77
Mp-MR ile Prostat Kanseri Şüphesi Bulunan Hastalarda, MR-TRUS Füzyon Biyopsi ve Kognitif Füzyon Biyopsi Tekniklerinin Karşılaştırılması Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Gökhan ÖNGEN, Naile BOLCA TOPAL, Levent TURAN2, İsmet YAVAŞÇAOĞLU, Gürsel SAVCI	89
Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba GÜLLÜ KOCA, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, İbrahim Ethem PINAR, Rıdvan ALI, Fahir ÖZKALEMKAŞ	95
Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi Ayşe AKBAŞ, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Çiğdem USTA	101
OLGU BİLDİRİMİ	
Memenin İnvaziv Duktal Karsinomu Tanısı Olan Şizofreni Olgusunda Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom Sare AYDIN, Sedat BATMAZ, Esmâ AKPINAR ASLAN, Ahmet Ekrem SAVAŞ	109
DERLEME	
Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme Yakup Zühü BİRİNCİ, Engin SAĞDİLEK, Şenay ŞAHİN	115
Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyonun Yeri ve Önemi: Geleneksel Derleme Aslı ÇELİK, Nazan BAKSİ, Mehmet Ensari GÜNELİ	125
İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları Nursel HASANOĞLU AKBULUT, Gonca TOPAL, Özhan EYİĞÖR	133

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 49 / Sayı 1 / 2023

Volume 49 / Issue 1 / 2023

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 49 / Sayı 1 / 2023

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 – 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim Dilay DEMİRAYAK, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Beyza ENER, Vildan ÖZKOCAMAN	1
Adli Tıp Ana Bilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi Ali Metin DÜZCAN, Dilek DURAK, Recep FEDAKAR, Nursel TÜRKMEN İNANIR	9
Prematüre Retinopatisi ve İntravitreal Bevacizumab Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi Bayram Ali DORUM, Zeynep ŞENOCAK, Mustafa YAŞAR, Didem DEMİRAĞ	17
Titanyum Abutment Üzerinde Çeşitli Prosedürlerle Fikse Edilmiş HGF-1 Hücrelerinin Değerlendirilmesi Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU, Ebru ALİMOĞULLARI, Mualla Pınar ELÇİ	23
2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Başvuran Pelvik Fraktür Tanısı Alan Hastaların Analizi Burçin AYDIN, Şahin ASLAN, Vahide Aslıhan DURAK, Hakan ÇELEBİ	31
Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN	37
Hastaneye Yatırılan COVID 19 (+) Hastaların Laboratuvar Parametreleri ve Prognoza Etki Eden Faktörler: Kesitsel Çalışma Hayrettin GÖÇMEN, Gülçin BÖLÜK, Demet BÜYÜK AKBAŞ, Nurhan KÖKSAL, Serap BAYRAKDAR, Filiz DİNÇER	43
Kurkuminin SK-MEL-30 İnsan Melanoma Hücrelerine Etkisinin Araştırılması Bahar KARTAL, Ebru ALİMOĞULLARI, Tuba ÖZDEMİR SANCI	49
Yoğun Bakım Deliryumunun Erken Tespitinde Rekalibre PRE-DELIRIC Modelinin Prospektif Değerlendirilmesi Öznur ERBAY DALLI, Gülbahar ÇALIŞKAN, Yasemin YILDIRIM, Nermin KELEBEK GİRGİN	55
Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma Süreyya SARIHAN, Gürkan Gurbay ASLAN, Türkan EVRENSEL, Hasan KOCAELİ	63
Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA, Ferda Şöhret KAHVECİ, Nermin KELEBEK GİRGİN, Remzi İŞÇİMEN	71
Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması Sefa IŞIKLAR, Rifat ÖZPAR	77
Mp-MR ile Prostat Kanseri Şüphesi Bulunan Hastalarda, MR-TRUS Füzyon Biyopsi ve Kognitif Füzyon Biyopsi Tekniklerinin Karşılaştırılması Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Gökhan ÖNGEN, Naile BOLCA TOPAL, Levent TURAN ² , İsmet YAVAŞÇAOĞLU, Gürsel SAVCI	89

Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba GÜLLÜ KOCA, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, İbrahim Ethem PINAR, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ	95
---	----

Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi Ayşe AKBAŞ, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Çiğdem USTA.....	101
---	-----

OLGU BİLDİRİMİ

Memenin İnvaziv Duktal Karsinomu Tanısı Olan Şizofreni Olgusunda Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom Sare AYDIN, Sedat BATMAZ, Esmâ AKPINAR ASLAN, Ahmet Ekrem SAVAŞ	109
--	-----

DERLEME

Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme Yakup Zühtü BİRİNCİ, Engin SAĞDİLEK, Şenay ŞAHİN	115
--	-----

Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyonun Yeri ve Önemi: Geleneksel Derleme Aslı ÇELİK, Nazan BAKSİ, Mehmet Ensari GÜNELİ	125
---	-----

İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları Nursel HASANOĞLU AKBULUT, Gonca TOPAL, Özhan EYİĞÖR.....	133
--	-----

Kapak Fotoğrafı: Ayşe Akbaş ve ark. "Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim

Dilay DEMİRAYAK¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ², Beyza ENER³, Vildan ÖZKOCAMAN²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Candida türleri hastanede yatan hastalarda özellikle hematolojik maligniteli hastalarda önde gelen invazif fungal enfeksiyon etkenidir. Bu çalışma, hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi prevalansını, mortalite ile ilişkili kontrol edilebilir risk faktörlerini ve antifungal direnci belirlemeyi, ampirik antifungal tedaviye rehberlik edecek ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacak bilgiler elde etmeyi amaçlamaktadır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2009-2016 yılları arasında *Candida* kan kültürü pozitif saptanan hematolojik maligniteli hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, antifungal duyarlılıkları ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Hematolojik maligniteleri olan 2489 hastanın 45'inde 45 kandidemi atağı saptandı. Bu hastaların büyük çoğunluğu akut lösemi hastalarıydı (%75.5). Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi insidansını %1.8 bulduk; akut lösemili hastalarda ise bu oran %2.3 idi. Hastaların tür dağılımında *C. albicans* dışı türler hakimdi (38/45, %84,4). Genel olarak yatan hastalara kıyasla hematolojik malignitesi olan hastalarda *C. krusei* ve *C. tropicalis* daha yaygındı. *C. parapsilosis* her iki grupta da kandidemi için yaygın bir etkeni. Antifungal direnç, flukonazole karşı sadece iki *C. parapsilosis* izolatında antifungal direnç gözlemlendi. Toplam 30 günlük ölüm oranı %55,5 idi. Mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri hypoalbuminemi, aktif hastalık, sepsis şoku ve monoterapi almaktı. Sonuç olarak, tedavisindeki gelişmelere rağmen, kandida ilişkili mortalitede önemli bir azalma sağlanamamıştır. Kandidemi tedavisinde lokal epidemiyolojik çalışmalar hala önemini korumaktadır. *C. parapsilosis*, kötü kateter yönetiminin bir göstergesi olarak kabul edilir. Çalışmamızda *C. parapsilosis* yüksek oranda tespit edilmiş ve antifungale direnç gösteren tek tür olmuştur. Bu, kandidemi ile mücadelede iyi kateter yönetiminin önemini yanı sıra ampirik antifungal tedavi stratejilerinde epidemiyolojik çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi. Hematolojik malignite. Akut lösemi. Mortalite. Risk faktörleri. Antifungal duyarlılık.

A Retrospective Analysis of the Clinical Features of Candidemia Cases with Acute Leukemia: Single-Center 8-Year Experience

ABSTRACT

Candida species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized patients, especially those with a hematological malignancy. The present study aims to determine the prevalence of candidemia, controllable risk factors associated with mortality, and antifungal resistance in patients with hematological malignancy and in light of these information, to obtain information that would guide empirical antifungal treatment, and to contribute to development of infection control strategies as well. We retrospectively reviewed demographical data, laboratory results, antifungal susceptibility, and treatment outcomes of patients with hematological malignancy who were found to have positive blood culture results for *Candida* between 2009 and 2016 in Hematology Clinic of Uludağ University, Faculty of Medicine Hospital. 45 candidemia episodes were detected in 45 of 2489 patients with hematological malignancies. Majority of these patients had acute leukemia (%75.5). We found the incidence of candidemia in patients with hematological malignancy as %1.8; and this rate was %2.3 in patients with acute leukemia. Species other than *C. albicans* were dominant in the species distribution of the patients (38/45, 84.4%). *C. krusei* and *C. tropicalis* were more common among patients with a hematological malignancy in comparison to other inpatients in general. *C. parapsilosis* was a common agent for candidemia in both groups. Antifungal resistance was observed in only two *C. parapsilosis* isolates, against fluconazole. The overall 30-day mortality rate was %55.5. Independent risk factors associated with mortality were hypoalbuminemia, active disease, sepsis shock, and to receive monotherapy. In conclusion, despite improvements in its treatment, no significant reduction has been achieved in the associated mortality. Local epidemiological studies are still important in the treatment of candidemia. *C. parapsilosis* is considered to be an indicator of bad catheter management. In our study, *C. parapsilosis* was detected at a high rate, and it was the only species showing antifungal resistance. This underscores the significance of good catheter management in the fight against candidemia, as well as the importance of epidemiological studies in empirical antifungal treatment strategies.

Keywords: Candidemia. Hematological malignancy. Acute leukemia. Mortality. Risk factors. Antifungal susceptibility.

Geliş Tarihi: 19.Ekim.2022
Kabul Tarihi: 11.Ocak.2023

Dr. Dilay DEMİRAYAK
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Eskişehir
Tel: 505 561 82 32
E-posta: dilaydemirayak@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Dilay DEMİRAYAK: 0000-0001-5926-6813
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Beyza ENER: 0000-0002-4803-8206
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar başvuru anında mevcut veya enkübasyon döneminde olmayan, hastanede alınan ve hasta yatarken veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı yapılan invazif girişimler, bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısındaki artış ve beklenen yaşam süresinde uzama, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların artışını da beraberinde getirmiştir. Daha önceki yıllarda sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan etkenler genellikle gram negatif ve pozitif bakteriler iken son on yılda bunları artan oranlarda mantarlar izlemektedir¹.

İnvazif fungal enfeksiyonlar, erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yaygın kullanımına rağmen genellikle ağır seyirli, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklardır. *Candida* ve *Aspergillus* türleri, invazif fungal enfeksiyonlara en sık yol açan fungal etkenlerdir².

Candida türleri insan da dahil birçok memeli hayvanın gastrointestinal sistem (GİS) ve cilt florasında bulunmaktadır. Kanda *Candida* türlerinin tespit edilmesine kandidemi denir ve akut invazif kandidoz olgularının yaklaşık %50'sine tespit edilebilir³. Birçok ülkede sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçüncü en sık nedeni *Candida* türleridir⁴. Tedavide kaydedilen yeni gelişmelere rağmen değişen etken profili ve dirençli suşların yaygınlığının artması, tedavi başarısızlıklarına, hasta kayıplarına ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Uzun süren nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik ve immunsupresif kullanımı, hematolojik maligniteler, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, invazif kateter kullanımı, majör cerrahi, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, parenteral beslenme, GIS bütünlüğünün bozulması, malnütrisyon, mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliği, ileri yaş, hastanede uzun yatış süresi, diyare ve H2 reseptör blokörü kullanımı kandidemi gelişmesinde kanıtlanmış başlıca risk faktörleridir⁵.

Kandidemide en sık karşılaşılan etken *C. albicans* olmakla beraber, *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin (özellikle *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. Krusei*, *C. glabrata*) giderek arttığı görülmektedir⁶. Kandidemi etken spektrumu ve insidansı, yıldan yıla, ülkeden ülkeye, merkezler arasında, aynı merkezde zaman içerisinde değişmektedir⁷. Bunun en önemli nedeni, proflaktik ve ampirik olarak azol grubu (özellikle flukonazol) ilaçların yoğun kullanılmasıdır^{8,9}.

Tedavinin ana basamakları antifungal ajanlar, altta yatan hastalığın kontrolü ve varsa santral venöz kateterin çıkarılmasıdır. Kandidemi gelişmeden önce maruz kalınan antifungaller, hastanın klinik stabilitesi,

karaciğer ve böbrek fonksiyonları, merkezin *Candida* epidemiyolojisi, antifungal tedavide yol göstericidir².

Kandidemi tanısı kesinleşen hastalarda santral venöz kateterin çıkarılma kararı henüz kesin netlik kazanabilmiş değildir². IDSA 2016 kılavuzda göre, kandidemili nötropenik olmayan hastalarda kateterin güvenli bir şekilde çıkarılabildiği durumlarda, mümkün olan en erken dönemde kateterin çıkarılması; nötropenik hastalarda ise kandidemi kaynağı olarak endojen floranın (özellikle GIS) baskın olması nedeniyle her hasta için bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir². Kateter çıkarılmadığı durumlarda lipid içerikli AmB veya ekinokandin kullanımı yaygın kabul gören ortak yaklaşımdır^{2,10}.

IDSA tüm kan dolaşımı ve diğer klinik olarak ilgili *Candida* izolatlarının azol duyarlılığının test edilmesini önermektedir. *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalar öncesinde bir ekinokandin ile tedavi edilmiş ise ekinokandin duyarlılığı açısından test edilmelidirler². ECIL-6 kılavuzunda da fungemi hastalarında tedaviye duyarlılık testlerine göre yön verilmesi vurgulanmaktadır¹⁰.

Her merkezin kendi kandidemi insidansını, insidansın yıllara göre değişimini, kandidemilerdeki tür dağılımını ve antifungal duyarlılık paternini belirlemesi proflaktik ve ampirik tedaviye yön verme açısından önemlidir. Hematolojik maligniteli hastalarda kandidemiye ilişkin insidans, mortalite ve epidemiyolojik veriler spesifik bir hasta grubu olması nedeniyle oldukça sınırlıdır.

Bu retrospektif çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede, 2009-2016 yılları arasında hematoloji kliniğinde yatan, hematolojik maligniteye sahip, 18 yaşından büyük hastalarda kandidemi ile ilgili son deneyimlerimizi gözden geçirdik. Bu hastalardaki kandidemi sıklığı, etken dağılımı, klinik özellikleri, antifungal duyarlılık paternlerini belirleyerek bu bilgiler ışığında ampirik antifungal tedaviye yol gösterici bilgiler elde edilmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında erişkin hematoloji kliniğinde yatan hematolojik maligniteli 2489 hastanın kan kültürleri hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak incelendi, 45 hastada en az bir kandida üremesi tespit edildi.

Klinikte yatmaktayken alınan kan kültürlerinden en az birinde *Candida* türlerinin üremesi, kandidemi olarak tanımlandı. Aynı *Candida* türüne bağlı tekrarlayan kandidemi ataklarından sadece ilk kandidemi atağı değerlendirmeye alındı. İlk üremeyi takip eden 30 gün

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

içindeki aynı tür üremeler tek atak olarak tanımlandı¹¹. SVK'ı olan hastalarda, kateter ucu ve perkütan alınan kan kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi.

Mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olması nötropeni; 100/mm³'ün altında olması derin nötropeni; lökosit sayısının \geq 10.000/mm³ olması lökositoz; \leq 4.000/mm³ olması lökopeni, trombosit sayısının $<$ 150000/mm³ olması trombositopeni olarak kabul edildi. Serum albümin düzeyinin $<$ 3,5 g/dl olması hipoalbuminemi olarak değerlendirildi¹². Aynı kan kültüründe ya da 72 saat içinde alınan kan kültürlerinde bakteri üremesi saptanması eşzamanlı bakteriyemi olarak tanımlandı. Sağkalım, ilk pozitif üreme sonrası 30 günlük sağkalım olarak değerlendirildi. Kandidemi sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak kandidemi ilişkili mortalite olarak değerlendirildi¹¹.

Hastaların demografik özellikleri, alta yatan hematolojik malignitenin türü, risk faktörleri, etkenin türü, antifungal direnç paterni, uygulanan tedavi ve tedavi sonucu ile merkezimizin kandidemi insidansı kaydedildi.

Mikrobiyolojik Tetkikler

Hastalardan alınan kan kültürleri laboratuvara ulaştırılarak BACTEC 9000 otomatize kan kültür sistemine (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD) yerleştirildi. Üreme sinyali alınan örneklerden öncelikle Gram boyama yapılarak maya hücresi olup olmadığına bakıldı. Gram boyamada maya hücresi görülenler, içinde antibiyotik bulunan Sabouraud's Dextrose Agar SDA besiyerine pasajlandı. Pasajlar 24-48 saat hem 30°C hem de 37°C'da tutularak kolonilerin oluşması beklendi. Oluşan koloniler çimlenme borusu testi, mısır unu-tween 80 besiyerindeki morfoloji, kromojenik besiyeri morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri (API ID 32 C; bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) ile tanımlandı. Kan kültüründe üreyen izolatlardan bir kısmına Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 referans mikrodilüsyon yöntemine göre antifungal duyarlılık çalışıldı. Mikrodilüsyon plakları 39°C'da 24 saat enkübe edildi. Sonuçlar CLSI'n yenilenmiş klinik sınır veya epidemiyolojik eşik değerlerine göre yorumlandı^{13,14}.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı.

Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda betimleyici değerler ortalama ve standart sapma olarak, diğer durumda medyan (min-maks) değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alındı. İstatistiksel analizler SPSS V21 ve Epi-Info paket programları ile yapıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 47,1 (20-76) olup, %60'ı erkek idi.

1. Risk faktörleri

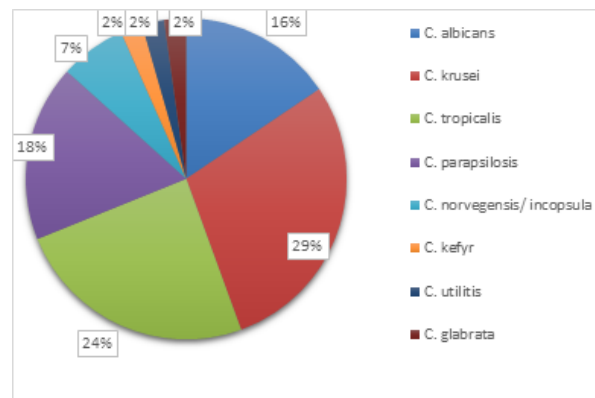
Hastaların tamamının, bilinen risk faktörlerinden en az birine sahip olduğu görüldü. Hastaların risk faktörleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Olgularda kandidemi için risk faktörleri

	Sayı (%)
Antibiyotik kullanımı	45 (%100)
30 gün içinde kemoterapi öyküsü	35 (%77,8)
Nötropeni varlığı (<500/mm ³)	32 (%75,6)
Derin nötropeni varlığı (<100/mm ³)	30 (%66,7)
Steroid kullanımı	24 (%53,3)
SVK varlığı	22 (%48,9)
TPN öyküsü	13 (%28,9)
Son üç ayda hastaneye yatış öyküsü	10 (%22,2)
Eşlik eden bakteriyemi varlığı	8 (%17,8)
Cerrahi operasyon öyküsü	3 (%6,7)
Mekanik ventilatör (MV) öyküsü	2 (%4,4)
YB yatış öyküsü	0 (%0)

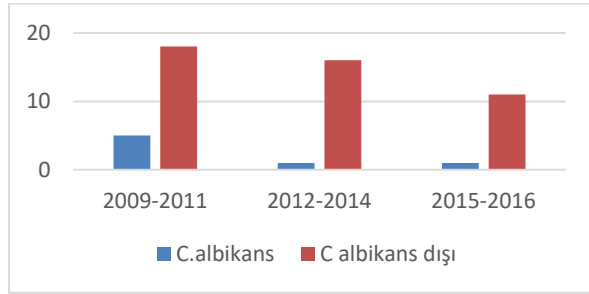
2. Tür dağılımı

Hastaların tür dağılımı incelendiğinde; *C. albicans* dışı türlerin hâkim olduğu görüldü. Atakların sadece 7'sinde (%15,5) *C. albicans*, 38'inde (%84,4) *C. albicans* dışı türler saptandı. *C. krusei* 13 (%28,8), *C. tropicalis* 11 (%24,4), *C. parapsilosis* 8 (%17,7), *C. norvegensis* 3 (%6,6), *C. utilis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr* birer (%2,2) atakta etkili. *Candida* türlerinin dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1:
Candida türlerinin dağılımı

Yıllar içinde tüm hasta gruplarında tür dağılımında *C. albicans* dışı türler lehine değişimler saptandı. Çalışmamızda 2009-2016 yıllarını 3'er senelik gruplara ayırdığımızda; *C. albicans*'ın sıklığının azaldığı ve *C. albicans* dışı türlerin ağırlık kazandığı görülmektedir. 2015-2016 yıllarında *C. albicans*'ın %8'e gerilediği, *C. albicans* dışı türlerin %92'ye yükseldiği görülmüştür. Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2:

Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı

Candida türlerine göre demografik ve laboratuvar bulgular karşılaştırıldığında monosit sayısı *C. albicans* dışı türlerde daha yüksek saptandı ($p=0,016$). Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı. *Candida* alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II: *Candida* alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı (n=38)	<i>C. albicans</i> (n=7)	p
Erkek cinsiyet ^b	23 (60,5)	4 (57,1)	1,000
Yaş, (65<) ^b	2 (5,3)	2 (28,6)	0,108
Hemoglobin (gr/dl) ^a	9,2 (6,3-11,9)	8,6 (6,1-11,1)	0,47
Anemi ^b	31 (81,6)	5 (71,4)	0,614
Lökosit sayısı (/mm ³) ^a	340 (10-16400)	1320 (120-5700)	0,11
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) ^a	20 (0-13000)	700 (10-3540)	0,077
Nötropeni varlığı ^b	29 (76,3)	3 (42,9)	0,168
Derin nötropeni (<500 /mm ³) ^b	27 (71,1)	3 (42,9)	0,199
Trombosit sayısı ^a	30100 (4700-235000)	41000 (13500-207000)	0,301
Trombositopeni ^b	34 (89,5)	5 (71,4)	0,230
Monosit sayısı ^a	8 (0-1000)	157 (7-902)	0,016
Mortalite ^b	23 (60,5)	2 (28,6)	0,214

^a ortanca (minimum-maksimum), ^b n (%).

3. Tür ve risk faktörü ilişkisi

Candida türleri, risk faktörlerine göre karşılaştırıldığında *C. albicans* ile *C. albicans* dışı türler arasında anlamlı bulguya rastlanmadı. *Candida*

alt türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı Tablo III'te görülmektedir.

Tablo III. *Candida* alt türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı (n=38)	<i>C. albicans</i> (n=7)	p
SVK öyküsü ^b	19 (50)	3 (42,9)	1,000
TPN öyküsü ^b	10 (26,3)	3 (42,9)	0,394
MV öyküsü ^b	2 (5,3)	0 (0)	1,000
Operasyon öyküsü ^b	2 (5,3)	1 (14,3)	0,405
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü ^b	8 (21,1)	0 (0)	0,321
Kullanılan antibiyotik sayısı ^a	5 (1-7)	5 (3-6)	0,939
YB yatış öyküsü ^b	0 (0)	0 (0)	-
Son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü ^b	10 (26,3)	0 (0)	0,320
Üreme öncesi yatış süresi ^a	20 (1-76)	21 (4-68)	0,363
Diyaliz varlığı ^b	1 (2,6)	0 (0)	1,000
DM varlığı ^b	3 (7,9)	0 (0)	1,000
Antifungal maruziyeti ^b	33 (86,8)	6 (85,7)	1,000
Aktif hastalık varlığı ^b	31 (81,5)	6 (85,7)	1,000

^a ortanca (minimum-maksimum), ^b n (%).

4. Mortalite

Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, kaybedilen grupta hipoalbuminemi istatistiksel olarak daha sık görüldü ($p=0,021$). Diğer risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvarı Tablo VI'de görülmektedir.

Tablo VI: Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları ortanca (minimum-maksimum); b n (%); c ort±Stand Sap.

	Yaşayan (n=20)	Kaybedilen (n=25)	p
Yaş ^c	44,25 ± 13,13	49,44±15,11	0,232
Yaş, (65<ya üstü) ^b	1 (%5)	3 (%12)	0,617
Cinsiyet (erkek) ^b	13 (%65)	14 (%56)	0,759
Hemoglobin, (g/dl) ^c	8,98±1,45	9,16±1,15	0,655
Anemi varlığı ^b	16 (%80)	20 (%80)	1,000
Beyaz küre, (/mm ³) ^a	485(10-9230)	80(10-16400)	0,064
Nötrofil sayısı (/mm ³) ^a	40(0-7300)	20 (0-13000)	0,235
Nötropeni varlığı (<500/mm ³) ^b	13 (%65)	19 (%76)	0,633
Derin Nötropeni varlığı (<100/mm ³) ^b	11 (%55)	17 (%68)	0,559
Trombosit sayısı, (/mm ³) ^a	23850 (6000-207000)	34700 (4700-235000)	0,479
Trombositopeni varlığı	17 (%85)	22 (%88)	1,000
Albümin ^c	2,97±0,76	2,75±0,54	0,272
Hipoalbuminemi ^b	10/17 (%58,8)	22/24 (%91,7)	0,021

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

Kaybedilen ve yaşayan hastalarda risk faktörleri karşılaştırıldığında, septik şok ve ardışık tedavi alma ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Antifungal direnci ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların 22'sinde SVK bulunmaktaydı.

5. Kateter çekilmesi

Kateter çekilmesinin mortalite üzerine olan etkisi incelendiğinde kateteri çekilen grupta mortalitenin oransal olarak daha az olduğu (%33/%50) görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı Tablo V'te görülmektedir.

Tablo V: Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörleri	Yaşayan (n=20)	Kaybedilen (n=25)	p değeri
SVK öyküsü ^a	11 (%55)	11 (%44)	0,665
Septik şok ^b	0 (%0)	23 (%92)	<0,001
Kemoterapi öyküsü ^b	17 (%85)	18 (%72)	0,473
Akut lösemi olma ^b	17 (%85)	17 (%68)	0,297
Aktif Hastalık varlığı ^b	13 (%65)	24 (%96)	0,015
Eş zamanlı bakteriyemi ^b	2 (%10)	6 (%24)	0,269
Steroid kullanım öyküsü ^b	12 (%60)	12 (%48)	0,616
Kullanılan antibiyotik sayısı ^a	5(1-7)	5(2-7)	0,758
Diğer vücut sıvılarında üreme ^b	4 (%20)	8 (%32)	0,572
YB'da yatış öyküsü ^b	0 (%0)	0 (%0)	-
Hastaneye yatış öyküsü ^b	5 (%25)	5 (%20)	0,731
Üreme öncesi yatış süresi ^a	21(1-68)	18(4-76)	0,149
MV öyküsü ^b	0 (%0)	2 (%8)	0,495
Operasyon öyküsü ^b	2 (%10)	1 (%4)	0,577
Malnütrisyon ^b	6 (%30)	12 (%48)	0,358
TPN öyküsü ^b	4 (%20)	9 (%36)	0,398
DM varlığı ^b	0 (%0)	3 (%12)	0,242
Renal yetmezlik öyküsü ^b	1 (%5)	5 (%20)	0,205
Öncesinde antifungal maruziyeti ^b	16 (%80)	23 (%92)	0,383
7 gün içinde nötropeniden çıkma ^b	3/13 (%23,1)	1/6 (%16,7)	1,000
Monoterapi ^b	6 (%30)	16 (%64)	0,049
Ardışık terapi ^b	14 (%70,0)	9 (%36)	0,049
Antifungal direnci ^{b,x}	1/11 (%0,9)	1/15 (%0,6)	1,000

a ortalanca (minimum-maksimum); b n (%) x (antifungal direnci çalışılan hastalardaki oran)

6. Antifungal direnç

Antifungal duyarlılık testleri suşların 26 tanesinde (%57,8) yapılabildi. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda direnç saptandı. Antifungal duyarlılık testinde direnç saptanan izolatların dağılımı 6'de görülmektedir.

7. Hastane geneli ile karşılaştırma

Hastanemizde Kazak ve ark.¹⁵ tarafından hastane genelinde 1996-2012 yılları arasındaki 17 yılı kapsayan, 583 079 yatan hastanın ele alındığı çalışma bize kandidemi konusunda geniş bilgi sunmaktadır. Bu bulgular, hematoloji kliniği ile karşılaştırıldığında bazı anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (p=0,001). Türler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında *C. krusei* ve *C. tropicalis* türü *Candida* 'ların hematolojik malignite grubunda daha fazla görüldüğü (p=0,001) saptandı. *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türü *Candida* 'ların iki grup arasındaki dağılımında belirgin farklılık gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç

İnvazif kandidiyazisin yaygın formu olan kandidemi, sağlık bakımı alanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Her merkezin kandidemi insidansını, insidansın yıllara göre değişimini, kandidemilerdeki tür dağılımını ve antifungal duyarlılık paternini belirlemesi profilaktik ve ampirik tedaviye yön verme açısından önemlidir.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu 5. dekat ve üzerindeki yaş grubundandı. Cinsiyet dağılımı literatüre benzer şekilde erkekler lehineydi (E/K:1,5)¹⁶⁻¹⁷.

Literatürde insidans hesaplamaları, hasta sayısı veya yatış günü esas alınarak iki şekilde yapıldığı görülmektedir¹⁸⁻²⁸.

Hematolojik malignite hastalarında kandidemi prevalansı %1,6 ile %22,9 arasında değişmektedir¹⁹⁻²². Akut lösemi ile takipli hastalarda kandidemi insidansı %4,9- %10,45 arasında değişmektedir²⁷⁻²⁹. Bu oranlar, çok-merkezli olarak yapılan Avrupa surveyans araştırmalarının sonuçlarından³⁰⁻³¹. (2,6-7,3/100 000 hasta günü) ve ABD merkezli surveyans çalışmalarında bildirilen oranlardan (15/100.000 hasta günü) daha yüksektir²⁸. Çalışmamızda insidans literatüre benzer şekilde %1,8 olarak bulunmuştur. Akut lösemi grubunda insidans %2,3 olarak saptanmıştır. Olgularımızın, 2009-2016 arasında kliniğimizde yatan tüm hematolojik maligniteli kandidemili olguların yatış gününe oranı ise diğer merkezlere kıyasla yüksek olduğu görülmüştür (57,4 /100,000 hematolojik maligniteli hasta yatış günü)²⁷. Çalışmamızdaki insidans ile ilgili bulgular literatür ile uyumludur. Aktif maligniteli hasta oranının yüksek, destek amaçlı yatırılan hastaların oranının az olmasının bu oranı yükseltmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 2009 yılından sonra kandidemi insidansında belirgin düşüş olduğu görüldü. Hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin o dönemde yapmış olduğu çalışmalar ve denetlemelerin bu düşüşte etkili olduğunu düşünmekteyiz³².

Yapılan çalışmalarda hematolojik maligniteli kandidemili hastalarında antibiyotik kullanımı, SVK ve nötropeni en önde gelen risk faktörleridir³³⁻³⁵. Çalışmamızda da antibiyotik kullanımı, kemoterapi, SVK öyküsü ve nötropeni en önde gelen risk faktörleri idi.

Altta yatan hastalık açısından ele alındığında, çalışmamızda en geniş grup AML, en riskli hastalık ALL olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, literatürle uyum içindeydi^{17,18,23}.

İnvazif kandidozda *Candida* tür dağılımı, altta yatan hastalığa, risk faktörlerine ve çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak değişmektedir. Literatürde bu oranlar farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir.

Klinisyenler için hematolojik maligniteli hastalarda görülen, kandidemi etyolojisindeki *C. albicans* 'dan *C. albicans* dışı türlere olan geçiş dünya genelinde bir endişe kaynağıdır^{26,27}. Ülkemizden ve yurtdışından birçok çalışma göz önüne alındığında; *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans*'dan daha sık saptandığı, *C. albicans* dışı türler içerisinde ise *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* 'nin öne çıktığı görülmektedir^{2,21,25,31,34,36,37}. Çalışmamız tür dağılımı açısından literatür ile uyum içerisindeydi^{16,17,21,23,31,34,36}.

Çalışmamız, hastane geneli ile karşılaştırıldığında¹⁵ hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans* dışı türlerin *C. albicans*'a göre istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı. Kliniğimizde yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda sıklıkla kullanılan azol profilaksisinin bu durumda etkin olabileceği düşünüldü. Alt grup analizlerinde de azol maruziyeti olan grupta *C. krusei* sayısında anlamlı artış görülmesi bu görüşümüzü desteklemektedir. *C. krusei* 'deki bu yüksek oran flukonazole doğal dirençli olan bu türün profilaktik ilaç başlarken göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde *C. parapsilosis* (%17) oranında saptadık. *C. parapsilosis* 'in yapısal özelliği olarak intravasküler araçlara ve protezlere afinite gösterdiği bilinmektedir. *C. parapsilosis* insidansının yüksek olması, özensiz SVK yerleştirilmesi ve kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilmektedir³⁷. *C. parapsilosis* insidansı hastane geneli ile benzerdi. Her iki grupta da izlenen yüksek *C. parapsilosis* insidansı hastalar için tehdit oluşturmaktadır. Bu durum; hastanemizde enfeksiyon kontrol basamaklarının ve kateter bakımının önemine dikkat çekmektedir.

SEIFEM-2004 çalışmasında akut lenfoid lösemili hastalarda mortalite %36 saptanmıştır¹⁸. Yapılan diğer çalışmalarda hematolojik malignitede kandidemili vakalarda mortalite %40-%45 olarak saptanmıştır^{24,37}. Çalışmamızda genel mortalite oranı %55 idi. Bu oran literatürden biraz yükseklik göstermektedir. Otuz beş hastaya kandidemi öncesi (%77,7) kemoterapi

verilmişti. Otuz altı hastanın (%80) altta yatan hastalığı kontrol altında değildi. Altta yatan hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda mortalite istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Kandidemiye atfedilen mortalitenin bu nedenle yüksek çıkmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hipoalbuminemi ve septik şok mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Literatürde bulgumuzu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır^{38,39}.

Kandidemide mortalite kandidemi etkenine bağlı değişkenlik göstermektedir^{18,24,27,40,43}. Çalışmamızda etkenin türüne göre mortalite oranları karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ancak bu noktada hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle türe bağlı mortalite oranlarının güvenilirliğinin azaldığı göz ardı edilmemelidir.

SVK'in çekilmesi, mortalitenin kolaylıkla modifiye edilebilen bir öngörücüsüdür. Brezilya'da, kandidemili 842 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada kateter çekiminin mortaliteyi etkilediği ancak 24 ve 48 saatte çekmenin mortalite üzerine ek olumlu katkı sağlamadığı vurgulanmıştır⁴². Bunun aksini savunan yayınlar da mevcuttur²⁷.

Çalışmamızda kandidemi saptandıktan sonra SVK'i çekilen ve çekilmeyen hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hematoloji hastalarında antifungal profilaksi yaygın olduğu için, kandidemi tedavisinde SVK çekilmesinin kararı hasta bazında değerlendirilmelidir⁴¹.

Antifungal dirençli suşlar ile enfekte olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur^{24,37,39}. Çalışmamızda antifungal dirençli suş sayısı oldukça az olduğu görüldü. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda flukanazol direnci saptanmıştır. Flukanazol dirençli hastalarda mortalitede anlamlı yükseklik bulunmamıştır. Antifungal direnç saptanan suşların tüm kandidemilere oranının (3/26; %11) oldukça düşük olması sebebiyle flukanazol profilakside ve ampirik tedavide halen seçkin bir tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir.

Sonuç olarak nazokomiyal *Candida* enfeksiyonları gelişen tedavi yöntemlerine rağmen yüksek mortalite ile seyretmeye devam etmektedir. Hematolojik maligniteli hastalar, kandidemi gelişimi için ciddi risk altındadır. Başlangıç belirtilerin müphem olabilir. Tedavi aşamasında da ilaç değişikliği açısından da dikkatle yapılmalıdır. Kandidemi tedavisinde lokal epidemiyolojik çalışmalar önemini halen korumaktadır. Kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilen *C. parapsilosis*'in çalışmamızda yüksek oranda saptanması ve antifungal dirençli tek tür olması; kandidemi ile mücadelede iyi kateter bakımına aynı zamanda ampirik antifungal tedavi stratejilerinde

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

epidemiolojik çalışmaların önemine bir kez daha dikkat çekmektedir. Halihazırda merkezimizde antifungal direnci ile ilgili veriler kandidemiye yönelik profilaksi ve ampirik tedavi uygulamamızı değiştirmemiştir. Ancak direnç paternindeki oluşan değişikliklerin fark edilmesi için merkezlerin kendi verilerini uzun süreli izlemeleri önem taşımaktadır. Hematolojik malignite hastalarında yapılan bu çalışma kandidemiye bağlı mortalite için risk faktörlerini ve antifungal direncinin klinik sonuca etkisini vurgulamaktadır. Merkezlerin düzenli olarak kendi sürveyans çalışmalarını yapması, ampirik tedavide antifungal tercihinde kritik bir basamaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 15.11.2016
Karar No: 2016-19/1

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Hospital Epidemiology. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. St Louis: Mosby-YEAR Book Inc, 1994; 41.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2016;62(4):1-50.
3. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225-3240.
4. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol 2000;19(8):602-7.
5. Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. Schweiz Med Wochenschr 1999;129(42):1521-8.
6. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification, and morphology of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC 2003;1653-67.
7. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans Candida is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer 2003;11(5):321-5.
8. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):485-506.
9. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2005;41(9):1232-9.
10. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102(3):433-44.
11. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. J Hosp Infect 2011;77(2):157-61.
12. Cheng M-F, Yang Y-L, Yao T-J, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. BMC Infect Dis 2005; 5:22.
13. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard-third edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
14. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: third informational supplement. CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
15. Kazak E, Akin H, Ener B, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. Mycoses 2014;57(10):623-9.
16. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;74(4):323-31.
17. Dewan E, Biswas D, Kakati B, Verma SK, Kotwal A, Oberoi A. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary-care center in India. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2015;8(3):99-105.
18. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006;91(8):1068-75.
19. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2003;36(9):1103-10.
20. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR, Severo LC. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. BMC Infect Dis 2006; 6:50.
21. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk Factors for Candida tropicalis fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2001;33(10):1676-81.
22. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. Clin Lab Haematol 2005;27(6):374-8.
23. Al-Anazi K, Al-Jasser A. Candidaemia in Patients with Haematological Disorders and Stem Cell Transplant. Libyan J Med 2006;140-55.
24. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2014;20(1): O50-57.
25. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. Clin Infect Dis 2006; 43:3-14.
26. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. Eur J Haematol 2007;78(4):275-82.
27. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal

- agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009;115(20):4745–52.
28. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;42(4):1519–27.
 29. Specchia G, Pastore D, Montagna MT, et al. Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience. *New Microbiol* 2004;27(4):407–10.
 30. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(5):359–66.
 31. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002;51(4):297–304.
 32. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2: S87-91.
 33. Maródi L, Johnston RB. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(6):693–7.
 34. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2015;21(5): 491.e1-10.
 35. DiNubile MJ, Hille D, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis in cancer patients: observations from a randomized clinical trial. *J Infect* 2005;50(5):443–9.
 36. Kaya D, Kaptanoğlu S, Üstüner Z, Ertör E. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *KLİMİK Derg* 2001; 14: 14-6.
 37. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(5):1042–51.
 38. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65:510-5.
 39. Wang E, Farmakiotis D, Yang D, et al. The ever-evolving landscape of candidaemia in patients with acute leukaemia: non-susceptibility to caspofungin and multidrug resistance are associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(8):2362–8.
 40. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, et al. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream *Candida* Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4200–6.
 41. Dutta A, Palazzi DL. *Candida* non-albicans versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):664–8.
 42. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;51(3):295–303.
 43. Girmenia C, Finolezzi E, Federico V. invasive candida infections in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. *Mediterr j hemato infect dis* 2011;3(1):e2011013.

Adli Tıp Ana Bilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi

Ali Metin DÜZCAN, Dilek DURAK, Recep FEDAKAR, Nursel TÜRKMEN İNANIR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Trafik kazası gibi travmatik olaylara maruz kalan kişilerde olay nedeni ile kalıcı sakatlık gelişebilmekte ve bu sakatlık hali kişinin sosyoekonomik yaşamını etkileyebilmektedir. Bu sebeple travmatik olay nedeniyle meydana gelen maluliyetin tespiti gerekmektedir. Maluliyet tespitinde olayın meydana geldiği tarihe göre farklı yönetmelikler kullanılmaktadır. Bu yönetmelikler yayınlanma sırasına göre; Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü, Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (ÇGMK), Maluliyet Tespit İşlemleri Yönetmeliği, Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması Ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik, Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (EEDY) ve Maluliyet Ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliğidir. Olay tarihine göre farklı yönetmelik kullanılması nedeniyle aynı yaralanmalarda farklı maluliyet oranları hesaplanmaktadır. Bu çalışmada maluliyet hesabında kullanılan ÇGMK ve EEDY yönetmelikleri (cetvelleri) incelenerek aralarındaki farkların saptanması ve bu farkların giderilmesi hususunda çözüm önerileri sunulması amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı tarafından 2018-2021 yılları arasında düzenlenmiş 359 olguya ait maluliyet raporları incelenerek her olgu için ÇGMK cetveli ve EEDY hükümleri dikkate alınarak maluliyet oranları hesaplanmıştır. Maluliyet oranları ortalamalarının ÇGMK ve EEDY cetvelleri için sırasıyla $16,9 \pm 24,7$ ve $13,1 \pm 20,4$ olduğu saptanmıştır. Ayrıca cetveller açısından maluliyet oranları arasında pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon ($r=0,808$; $p<0,001$) olduğu saptanmış olup EEDY cetveline göre ÇGMK cetvelinden daha fazla oran alındığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak cetvellerden alınan oranlardaki farklılığın giderilmesi hususunda EEDY cetvelinde yer alan ayrıntılı arızalara/hastalıklara ait listelerin ÇGMK cetvelinde yer alan meslek ve yaş değerlendirme ile kombine edilerek maluliyeti tüm yönüyle değerlendirecek yeni bir cetvel/yönetmelik oluşturulması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adli tıp. Maluliyet. Yönetmelik.

Retrospective Analysis of Disability Reports Prepared by Department of Forensic Medicine

ABSTRACT

Persons exposed to traumatic events such as traffic accidents may develop permanent disability due to the event, and this disability may affect the socioeconomic life of the person. For this reason, it is necessary to determine the disability status due to the traumatic event. Different regulations are used in determining disability status, depending on the date of the event. These regulations are in order of publication; Social Insurance Health Affair Regulation, Working Power and Profession Loss Determination Procedures (ÇGMK), Disability Determination Procedures Regulation, Disability Criterion, Classification and Regulation on Health Board Reports to be Given to the Disabled, Regulation on Disability Assessment for Adults (EEDY) and Disability and Working Power Loss Detection Procedures Regulation. Due to the use of different regulations according to the event date, different disability rates are calculated for the same injuries. In this study, it is aimed to examine the ÇGMK and EEDY regulations used in disability calculation, to determine the differences between them and to offer solutions to eliminate these differences. Disability reports of 359 cases prepared by Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Forensic Medicine between 2018-2021 were studied retrospectively. Disability rates were calculated for each case with taking into account the provisions of RLWP scale (Regulation on Determination of Loss of Working Power and Profitability) and RAA scale (Regulation on Disability Assessment for Adults). The mean rates of disability were found to be 16.9 ± 24.7 and 13.1 ± 20.4 for RLWP scale and RAA scale, respectively. In addition, it was determined that there was a strong positive correlation ($r=0.808$; $p<0.001$) between the disability rates in terms of the scales and it was determined that the rate was higher than the RLWP scale compared to the RAA scale. As a result, in order to eliminate the difference in the ratios taken from the scales, we believe that a new scale/regulation that will evaluate the disability in all its aspects should be created by combining the lists of detailed disabilities/diseases in the RAA scale with the occupation and age assessment in the RLWP scale.

Keywords: Forensic medicine. Disability. Regulation.

Geliş Tarihi: 31.Ekim.2022

Kabul Tarihi: 16.Ocak.2023

Dr. Ali Metin DÜZCAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adli Tıp Ana Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0543 889 67 72
E-posta: alimetinduzcan@windowslive.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Metin DÜZCAN: 0000-0002-9031-2977

Dilek DURAK: 0000-0003-3469-340X

Recep FEDAKAR: 0000-0002-2029-9674

Nursel TÜRKMEN İNANIR: 0000-0002-4047-6455

Trafik kazası gibi travmatik olaylar nedeni ile insanlar sakat kalabilmekte ve sosyoekonomik yaşamlarında zorluklar yaşayabilmektedir. Mağdurda sakatlığa neden olan kişi, mağdurun uğradığı sosyoekonomik yaşantısındaki zararı gidermekle yükümlüdür (Türk Borçlar Kanunu, Madde 49, Kanun Numarası: 6098, Kabul Tarihi: 11.01.2011). Mağduriyetin ağırlığının saptanabilmesi için mahkemeler gibi adli makamlar başta adli tıp uzmanları olmak üzere hekimlerden bilirkişi raporu düzenlenmesini talep edebilmektedir (Bilirkişilik Kanunu, Kanun Numarası: 6754, Kabul Tarihi: 03.11.2016). Bu sebeple maluliyet raporlarının düzenlenmesi adli tıp pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır.

Güncel adli tıp pratiğinde maluliyet raporu düzenlenmesinde Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (ÇGMK cetveli) (Resmî Gazete Sayısı: 27021, Resmî Gazete Tarihi: 11.10.2008) ve Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliği (EEDY cetveli) (Resmî Gazete Sayısı: 30692, Resmî Gazete Tarihi: 20.02.2019) olmak üzere iki farklı yönetmelik kullanılmaktadır. Çocuklara yönelik maluliyet hesabında ise Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliği kullanılmaktadır (Resmî Gazete Sayısı: 30692, Resmî Gazete Tarihi: 20.02.2019).

Bu çalışma ile maluliyet hesabında cetveller arasında farklılık olup olmadığının saptanması, cetvellerin yeterlilik ve yetersizliklerinin neler olduğunun incelenmesi, farklı cetvellerin hukuk alanında oluşturabileceği çelişkilerin ortaya çıkarılması ve yapılan benzer çalışmalardaki örneklem sayısının artırılarak epidemiyolojik bilgiye katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı tarafından 1 Haziran 2018 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında hazırlanmış 461 maluliyet raporu retrospektif olarak incelenmiştir. Daha önce hakkında rapor düzenlenmiş olgulara ait ek raporlar ve malpraktis raporları gibi maluliyet oranı dışında ek hususlar sorulan raporlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlama kriterleri uygulandığında değerlendirmeye alınan rapor sayısının 359 olduğu görülmüştür. Çalışmaya 18 yaş altı olgular (çocuklar) da dahil edilmiştir. Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliğinde maluliyet oranları onarlı gruplar halinde verildiğinden ve bu oranların kullanılması çalışmamıza uygun olmadığından dolayı çocuklar için de Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliği kullanılmıştır.

Çalışmanın amacı cetvellerin yeterliliğini değerlendirmek olduğu için çalışmada cetvellerden

alınan maluliyet oranları hesaplanmasında kıyasen/takdirem indirim yapılmamıştır. Veriler elde edilirken cinsiyet, yaş, olay türü, trafik kazaları olguları için trafik kazasının oluş şekli, yaralanan anatomik bölge, konsültasyon yapılan branşlar, hastane yatışı sayısı, ameliyat sayısı, oran verilen arızalar, ÇGMK cetveli oranı, EEDY cetveli oranı ve Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberine¹ göre kırık/çıkık skoru parametrelerine yönelik veri toplanmıştır. Bu rehberde kırık veya çıkıkların sayısına ve özelliğine göre (ayrıklı, ayrıksız, açık, kapalı vs.) en az 1 ve en fazla 6 olacak şekilde skorlanmaktadır. Kırık skoru üzerinden kırık/çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisi hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmektedir. Kırık/çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisi; kırık skoru 1 puan olanlarda hafif, 2 ya da 3 puan olanlarda orta, 4, 5 ya da 6 puan olanlarda ağır olarak derecelendirilmektedir. Çalışmada kırık skoru ile maluliyet arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla kırık/çıkığı olan 268 olgu bu skalaya göre hafif, orta ve ağır olarak kırık skoru gruplarına ayrılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

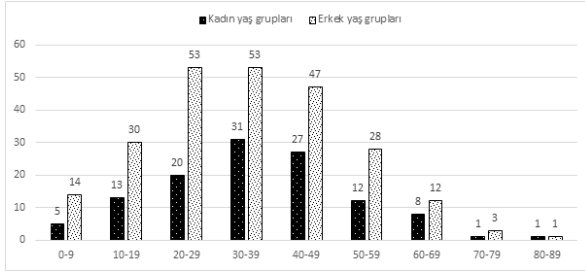
Verilerin analizi IBM SPSS 28 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı ile yapılmıştır. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (ort±ss), medyan, minimum ve maksimum istatistikleri kullanılmıştır. Verinin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde çarpıklık ve basıklık katsayı değerleri kullanılmıştır.

Maluliyet oranı ve ölçümler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile, üç veya daha fazla grup arasında maluliyet oranı açısından farklılığın incelenmesi Kruskal Wallis testi ile ve iki grup arasında maluliyet oranı açısından farklılığın incelenmesi Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 359 olgunun 241'inin (%67,1) erkek ve 118'nin (%32,9) kadın olduğu saptanmıştır. Olay tarihindeki yaşlarının 2 ile 87 arasında değişmekte olduğu ve yaş ortalamasının 35,19±15,63 ve medyan yaşın 35 olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyette başvuru oranının en fazla 30-39 yaş aralığında (%23,4) olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi



Şekil 1:

Yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Olay türüne göre en sık trafik kazası (%87,8) nedeni ile maluliyet raporu için başvuru yapıldığı görülmüştür (Tablo I).

Tablo I. Olguların olay türüne göre dağılımı

Olay türü (n=359)	n	%
Trafik kazası	315	87,8
İş kazası	9	2,5
Darp	17	4,7
Ateşli silah yaralanması	7	1,9
Askeri kaza	5	1,4
Diğer	6	1,7

Diğer: Zehirlenme, okul kazaları, eğlence parkı kazaları

Trafik kazası olgularının trafik kazasının oluş şekline göre dağılımına bakıldığında; araç içi trafik kazası (%32,1), araç dışı trafik kazası (%27,3), oluş şekli bilinmeyen trafik kazası (%27,0) ve motorsiklet kazası (%13,6) olduğu saptanmıştır.

Yaralanma bölgeleri; baş-boyun, gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité bölgeleri şeklinde gruplandırılarak incelendiğinde olguların %20,6'sında baş-boyun bölgesi yaralanması, %28,7'sinde gövde yaralanması, %25,9'unda üst ekstremité yaralanması ve %38,7'sinde alt ekstremité yaralanması olduğu tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo II. Olguların yaralanma bölgelerine göre dağılımı

Yaralanma bölgesi (n=359)	n	%
Baş boyun	74	20,6
Gövde	103	28,7
Üst ekstremité	93	25,9
Alt ekstremité	139	38,7

İstenen konsültasyonların dağılımına bakıldığında; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (n=236), Nöroloji (n=60), Psikiyatri (n=59) ve Ortopedi ve Travmatoloji (n=53) branşlarından konsültasyon istendiği görülmüştür (Tablo III).

Tablo III. Konsültasyonların dağılımı

Konsültasyon yapılan branş (n=359)	n	%
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	236	65,7
Nöroloji	60	16,7
Psikiyatri	59	16,4
Ortopedi ve Travmatoloji	53	14,8
Göğüs Hastalıkları	18	5,0
Beyin ve Sinir Cerrahisi	14	3,9
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	13	3,6
Göz Hastalıkları	11	3,1
Kalp ve Damar Cerrahisi	9	2,5
Üroloji	9	2,5
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	5	1,4
Diğer	5	1,4

Olguların %68,3'ünün (n=245) en az bir kez hastane yatışının olduğu ve %53,4'ünün (n=188) en az bir kez ameliyat olduğu görülmüştür.

Kırık skoru dağılımına bakıldığında olguların %25,3'ünde (n=91) kırık veya çıkık olmadığı, kırık veya çıkık saptanan olgulardan kırık skorunun 13 olguda 1 puan, 55 olguda 2 puan, 60 olguda 3 puan, 76 olguda 4 puan, 30 olguda 5 puan ve 34 olguda 6 puan olduğu saptanmıştır.

Oran verilen arızaların dağılımına bakıldığında sırası ile hareket kısıtlılığı (%30,1), komplikasyonsuz iyileşmiş kırıklar (%12,3) ve psikiyatrik arızalar (%10,6) olduğu tespit edilmiştir (Tablo IV).

ÇGMK cetvelinden 215 olgunun (%59,9) oran aldığı, 144 olgunun (%40,1) oran almadığı, EEDY cetvelinden ise 251 olgunun (%69,9) oran aldığı, 108 olgunun (%30,1) oran almadığı, ÇGMK cetvelinden alınan oranların ortalamasının $16,96 \pm 24,7$, medyan değerinin 5,3, minimum değerinin 0 ve maksimum değerinin 100 olduğu, EEDY cetvelinden alınan oranların ortalamasının $13,19 \pm 20,4$, medyan değerinin 5,0, minimum değerinin 0 ve maksimum değerinin 100 olduğu saptanmıştır. Cetvellerden alınan oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ($p < 0,001$) ve pozitif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulunduğu tespit edilmiştir ($r = 0,808$, $p < 0,001$) (Tablo V).

Tablo IV. Oran verilen arızaların dağılımı (n=359)

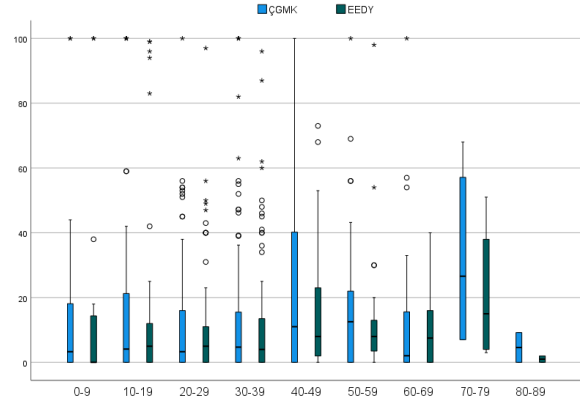
Arıza	n	%	Arıza	n	%	Arıza	n	%
Eklem hareket kısıtlılığı	108	30,1	Parezi ve pleji	10	2,8	Periferik dolaşım sistemi arızaları	3	0,8
Komplikasyonsuz iyileşmiş kırıklar	44	12,3	Ampütasyon	9	2,5	Solunumsal arızalar	3	0,8
Psikiyatrik arızalar	38	10,6	Epilepsi	6	1,7	Çiğneme ve yutma zorluğu	3	0,8
Yürüyüş bozukluğu	24	6,7	Görme kaybı	5	1,4	Menisküs, tendon, ligaman yaralanması	2	0,6
Atrofi	24	6,7	İşitme kaybı	5	1,4	Kas gücü kaybı	2	0,6
Komplikasyonlu iyileşmiş kırıklar	20	5,6	Vertebra füzyon ameliyatı	4	1,1	Post travmatik kifoz	1	0,3
Vertebra yükseklik kaybı	20	5,6	Kafatası defekti	4	1,1	Myozitis ossifikans	1	0,3
Kısalık	18	5,0	Organ rezeksiyonu	4	1,1	Skar	1	0,3
Periferik sinir sistemi arızaları	17	4,7	Ankiloz	3	0,8	Koku duyusu kaybı	1	0,3
Vertebra posterior eleman kırığı	13	3,6	Protez	3	0,8	Ektropion, lakrimal kanal ve kese arızaları	1	0,3
Mental durum ve kortikal fonksiyonlar vb. bilişsel fonksiyonlarla ilişkili arızalar	11	3,1	İdrar ve gaita inkontinansı	3	0,8			

Tablo V. ÇGMK ve EEDY cetvellerinden alınan oranların kıyaslaması

	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	p	r	p
ÇGMK cetveli oranı	5,3 (0-100)	16,9 ±24,7	<0,001	0,808	<0,001
EEDY cetveli oranı	5 (0-100)	13,1±20,4			

Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki için Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Maluliyet oranı yaş grupları arasında karşılaştırıldığında her iki cetvelde de gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Şekil 2, Tablo VI).

**Şekil 2:**

Maluliyet oranının yaş grupları arasında kıyaslaması

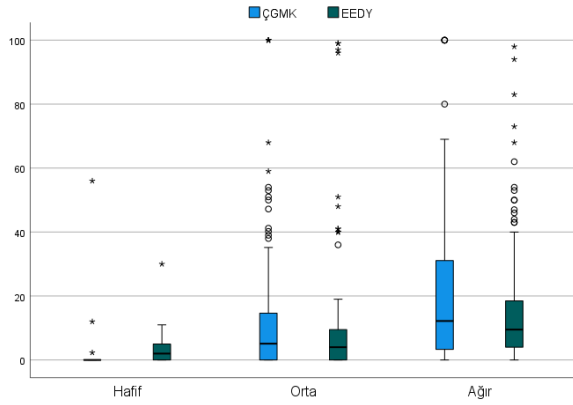
Tablo VI. Maluliyet oranının yaş grupları arasında kıyaslaması

Yaş grubu	n _i	ÇGMK			EEDY		
		Medyan	Min	Maks	Medyan	Min	Maks
0-9	19	17,7	0	100	16,5	0	100
10-19	43	19,7	0	100	16,7	0	99
20-29	73	13,1	0	100	11,3	0	97
30-39	84	15,5	0	100	12,5	0	96
40-49	74	20,5	0	100	14,3	0	73
50-59	40	17,4	0	100	11,9	0	98
60-69	20	14,9	0	100	10,5	0	40
70-79	4	32,0	7	68	21	3	51
p		0,212			0,404		

Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. 80-89 yaş grubu veri sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Anlamlılık sonrasında çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırma sonucunda kırık skor grubu ağır olanlar diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Maluliyet oranları kırık skor grupları arasında karşılaştırıldığında her iki cetvelde de gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 3, Tablo VII). Gruplar arası farkı incelemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonucunda her iki cetvelde de ağır kırık skor grubunun diğer gruplardan farklılık gösterdiği bulunmuştur. Kırık skor grubu ağır olanların puanı her iki cetvelde de diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi



Şekil 3:

Maluliyet oranının kırık skoru grupları arasında kıyaslaması

Tablo VII. Maluliyet oranının kırık skoru grupları arasında kıyaslaması

Kırık skoru grubu	n _i	ÇGMK			EEDY		
		Medyan	Min	Maks	Medyan	Min	Maks
Hafif	13	5,4	0	56	4,7	0	30
Orta	115	13,2	0	100	10,8	0	99
Ağır	140	20,3	0	100	15,6	0	99
p		<0,001			<0,001		

Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Trafik kazası ve iş kazası gibi olaylara bağlı tazminat talep edilirken maluliyet oranının da hesaplanması gerekmektedir ve olay tarihine göre farklı cetveller kullanılmaktadır. Dolayısıyla farklı yönetmelikler üzerinden farklı maluliyet oranları hesaplanmaktadır. Literatürde maluliyet raporlarının retrospektif incelenmesi ve maluliyet raporları hazırlanması amacıyla kullanılan yönetmelikleri inceleyen çalışmalar bulunmaktadır²⁻⁹. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak cetvellerden alınan maluliyet oranları arasındaki korelasyon incelenmiştir. Maluliyet oranları arasındaki farkın incelenmesinde maluliyet oranları her iki cetvele göre yeniden hesaplanmıştır. Maluliyet oranının yaş grupları arasında farklılık gösterip göstermediğine dair incelemede her iki cetvel bazında ayrı ayrı değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada maluliyet değerlendirmesi yürürlükte bulunan en güncel yönetmelik olan Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliğine göre yapılmıştır ve Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği ile karşılaştırması amacıyla yapılan maluliyet oranı hesabında takdire/kıyasen indirim uygulanmamıştır. Çalışma, Bursa ili ve çevresinde yer alan popülasyona yönelik olduğundan diğer çalışmalardan bölgesel farklılık göstermektedir.

Çalışmadaki olguların erkek yüzdesinin %67,1 olduğu ve en sık yaş grubunun 30-39 yaş arası olduğu saptanmıştır. Yaş ortalamasının 35,19±15,63 olduğu ve olguların yaşlarının 2 ila 87 arasında değiştiği saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda yaş ortalamalarını; Ata ve ark.² 38,5±17,5, Kaya ve ark.³ 38,5±15,1, Hekimoğlu ve ark.⁹ 30,8±16,2 ve Hilal ve ark.⁴ 30,8 olarak tespit etmiştir. Yapılan benzer çalışmalardaki cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek yüzdesini; Eroğlu ve Küpeli⁵ %76,9, Türkmen ve ark.¹⁰ %68,4 ve Altun ve ark.¹¹ %78,0 olarak tespit etmiştir. 30-39 yaş aralığının sık olmasının ve erkeklerin daha çok olmasının nedeninin, genç-orta yaş erkeklerin çalışma hayatında daha fazla yer almasına ve dolayısıyla trafik kazalarına ve iş kazalarına daha fazla maruz kalmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmada olguların çoğunda maluliyete neden olan olayın trafik kazaları olduğu, darba ve ateşli silahlara bağlı ve özellikle iş kazalarına bağlı başvuruların düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda trafik kazalarının oranının %87,8 olduğu görülmüştür. Trafik kazalarını oluş şekline bakıldığında en sık araç içi trafik kazası (%32,1) olduğu saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda trafik kazası yüzdesini; Ata ve ark.² %96,5, Altun ve ark.⁷ %62,9 ve Gürbüz¹⁰ %94,3 olarak tespit etmiştir.

Oran verilen arızaların dağılımına bakıldığında çoğunlukla lokomotor sistem ile ilgili arızalardan özellikle hareket kısıtlılığı arızalarından oran verildiği tespit edilmiştir. Konsültasyon istenen branşların dağılımına bakıldığında en sık Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon branşından konsültasyon istendiği görülmüştür. Yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Kaya ve ark.³ en sık Ortopedi branşından (%44,3), Eroğlu⁸ ise en sık Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon branşından (%23,4) konsültasyon istendiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca Eroğlu⁸ en sık arıza saptanan sistemlerin pelvis ve alt ekstremitte (%39,4) ve üst ekstremitte (%24,5) olduğunu, Birgen ve ark.¹³ en sık saptanan arızaların ortopedik fonksiyon kaybı (%45,4) ve amputasyonlar (%26,7) olduğunu ve Ata⁶ en sık saptanan arızanın eklem hareket kısıtlılığı (%40,2) olduğunu saptamışlardır. Kas iskelet sistemi arızalarının ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon branşından konsültasyon istenmesinin sık olmasının nedeninin özellikle trafik kazası gibi yüksek enerjili travmalarda sıklıkla kas-iskelet sistemi yaralanması olması ve dolayısıyla arızaların sıklıkla da bu sistemde görülmesi sonucu olduğu düşünülmüştür.

Hastane yatış sayısı ve ameliyat sayısı dağılımına bakıldığında olguların %68,3'ünün en az bir kez hastane yatışı olduğu ve %53,4'ünün en az bir kez ameliyat olduğu saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Gürbüz⁷ olguların %76,3'nün, Kadı ve ark.¹³ olguların %87,4'nün ve Cantürk ve ark.¹⁴ ise olguların %59,4'nün en az bir

kez ameliyat olduğunu saptamışlardır. Hastane yatışının ve ameliyat sayısının bu denli fazla olmasının nedeninin olguların çoğunda olayın trafik kazası olması ve trafik kazalarının yüksek enerjili travmalar olması nedeniyle kırıkların daha sık ve ağır olması sonucu olduğu düşünülmüştür.

Kırık skoru dağılımına bakıldığında olguların %25,3'ünde kırık veya çıkık olmadığı, kırık veya çıkık olan olgularda kırık/çıkık skoru puanının en sık 4 puan olduğu saptanmıştır. Kırık/çıkık skoru puanının görece yüksek olmasının olguların çoğunda olayın trafik kazası olması ve trafik kazalarının yüksek enerjili travmalar olması nedeniyle kırıkların daha sık ve ağır olması sonucu olduğu düşünülmüştür.

ÇGMK ve EEDY cetvellerine ait maluliyet ortalamalarının sırasıyla 16,9±24,7 ve 13,1±20,4 olduğu saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda ÇGMK ve EEDY cetvellerine ait ortalamaları; Eroğlu⁸ 33,0±26,5 ve 28,4±25,5 ve Ata⁶ 14,9±17,8 ve 9,0±11,0 olarak tespit etmiştir. Eroğlu⁸ oranlar arasındaki farkın anlamlı olmadığını tespit etmiş iken Ata⁶ anlamlı fark olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada da ÇGMK cetveli oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. ÇGMK cetvelinden alınan oranın daha fazla olmasının sebebinin EEDY cetvelinde yer alan arızaların daha ayrıntılı ve daha kapsamlı olması, buna rağmen ÇGMK cetvelinde yer alan arızaların daha az ayrıntılı ve daha az kapsamlı olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Örneğin omurga kırıkları nedeni ile yapılan füzyon ameliyatı ele alındığında EEDY cetvelinde kaç seviyeden füzyon yapıldığına, kaç kez ameliyat edildiğine ve kalıcı semptom olup olmadığına göre oran değişir iken ÇGMK cetvelinde bunların hiçbiri değerlendirilmeden füzyon ameliyatı yapılan her kişiye aynı oran verilmektedir.

Çalışmada ÇGMK cetvelinden alınan oranlar ile EEDY cetvelinden alınan oranlar arasında pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon ($r=0,808$; $p<0,001$) olduğu saptanmıştır. Ata⁶ tarafından yapılmış çalışmada da aynı şekilde ÇGMK cetvelinden alınan oranlar ile EEDY cetvelinden alınan oranlar arasındaki korelasyon incelenmiş ve pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon ($r=0,848$; $p<0,05$) olduğu saptanmıştır.

Maluliyet oranı açısından yaş grupları arasında fark olup olmadığı incelendiğinde hem EEDY cetvelinde hem de ÇGMK cetvelinde yaş grupları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Hekimoğlu ve ark.⁹ çalışmasında yaş gruplarına göre maluliyet oranlarını istatistiksel olarak karşılaştırmış olup kırk yaş üstündeki gruplarda ortalama maluliyet oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuş ve kırk yaş üstünde daha yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamıştır. Ancak Hekimoğlu ve ark.⁹ çalışmasında maluliyet oranını ÇGMK ve EEDY cetvellerine göre ayrı ayrı hesaplamamış olay

tarihinde yürürlükte olan cetvele göre hazırlayarak her olgu için tek bir maluliyet oranı hesaplamıştır ve yaş ile maluliyet oranı arasındaki ilişkiyi her olguda farklı cetvel dikkate alınarak hesaplanan bu tek oran üzerinden değerlendirmiştir. Bu çalışmada ise her olgu için her iki cetvele göre de oranlar ayrı ayrı hesaplanıp yaş ile ilişkisi her iki cetvel bazında ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Maluliyet oranı açısından kırık skoru grupları arasında fark olup olmadığı incelendiğinde hem EEDY cetvelinde hem de ÇGMK cetvelinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Gruplar ikili karşılaştırılarak maluliyet oranları arasındaki fark incelendiğinde Hem ÇGMK hem de EEDY cetvelinde ağır kırık skoru grubunun maluliyet oranının diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kırık skoru ağır olan grupta parçalı kırık, ayrıklı kırık ve çoklu kırık gibi ağır kemik yaralanmaları daha fazla görülür. Hafif olan grupta ise ayrıksız kırık, lineer kırık ve tek kırık gibi hafif kemik yaralanmaları daha sık görülür. Dolayısıyla kırık skoru ağır olan grupta maluliyet oranı ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek saptanmasının bu grupta görülen kemik kırıklarının parçalı ve deplase kırıklar gibi daha ağır kırıklar olması ve bu tip ağır kırıklara bağlı fonksiyon kaybı (sakatlık) gelişme ihtimalinin daha fazla olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Bu çalışmada ÇGMK cetvelinden alınan ortalama oranın EEDY cetvelinden alınan ortalama orandan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cetvellerden alınan oranlarda böyle bir farklılığın olması cetvellerin maluliyeti değerlendirmesinde birbirlerine göre dezavantajlı ve avantajlı özellikleri olduğunu göstermektedir. Maluliyet oranı hesaplanırken ÇGMK cetvelinde kişinin mesleğinin ve yaşının da dikkate alınması ÇGMK cetveli için avantajlı bir durumdur. EEDY cetvelinde ise mesleğin dikkate alınmaması dezavantajlı bir durumdur. EEDY cetvelinde yaş ile ilgili tek değerlendirme 60 yaş üzeri kişilerde maluliyet oranına %10 eklemeye yapılmasıdır. ÇGMK cetvelindeki gibi ayrıntılı bir yaş değerlendirmesi EEDY cetvelinde yer almamaktadır. Ancak ÇGMK cetvelinin bu avantajına rağmen hastalıkların/arızaların yer aldığı listeler ayrıntılı değildir ve arızalar genel hatlarıyla ele alınmıştır. EEDY cetvelinde ise aksine hastalıkların/arızaların yer aldığı listeler ayrıntılıdır ve ÇGMK cetveline göre daha fazla hastalığı/arızayı kapsamaktadır. ÇGMK cetvelinin daha az ayrıntılı olması ve arızaların genel hatları ile ele alması nedeni ile kimi zaman EEDY cetveline göre daha düşük oran verilmesine hatta hiç oran verilmemesine neden olurken kimi zaman da EEDY cetveline göre daha yüksek oran verilmesine neden olmaktadır. Cetvellerin dezavantajlarını gidererek maluliyet oranının daha adil bir şekilde hesaplanabilmesi amacıyla EEDY cetvelinde yer alan

Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi

ayrıntılı listelerin (hastalıkların/arızaların) ÇGMK cetvelinde yer alan meslek ve yaş değerlendirmesi ile kombine edilerek maluliyeti tüm yönüyle, daha ayrıntılı ve daha doğru değerlendirecek yeni bir cetvel/yönetmelik oluşturulması gerektiği kanaatindeyiz.

Maluliyet raporlarının düzenlenmesi sadece adli tıp uzmanlarının görevi olmayıp gerektiğinde diğer branş hekimlerinin de maluliyet raporu düzenleyebileceği bilinen bir gerçektir. Ayrıca maluliyet raporlarının yazılması da multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Konsülte edilen branşlarda hastalıkların/arızaların tanı kodu olarak Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması-10 (ICD-10) kılavuzu kullanılmaktadır. Ancak özellikle ÇGMK cetvelinde başta olmak üzere cetvellerde yer alan arızalar ICD-10 sınıflandırmasına göre yapılmamıştır ve bu nedenle konsülte edilen branşlar tarafından konulan tüm tanıların cetvellerdeki karşılığı bulunmamaktadır. Maluliyet ile ilgili muayenelerde tanılarının daha uygun konulabilmesi amacıyla diğer branş hekimlerine maluliyet raporları hususunda kurum içi eğitim veya fakültelerde mesleki eğitim verilerek maluliyet raporları yazımında kullanılan cetveller hakkında bilgilendirilmesi ve konsültasyonlarında cetvellerde yer alan arızalara uygun tanı konulmasının sağlanması gerektiği kanaatindeyiz.

Maluliyet raporları yazımında karşılaşılan sorunlardan biri de rapor yazımında standart olmamasıdır. Örneğin olayın nasıl gerçekleştiğinin sorgulanmasında (araç içi, araç dışı, yolcu, sürücü, ayakta yolcu, oturan yolcu vs.) ve ayrıntılı hikayenin sorgulanmasında (fizik tedavi alıp almadığı, kaç kez ameliyat olduğu, kırıkların kaç ay atelde kaldığı vs.) eksiklikler olduğu ve maluliyet oranını etkileyecek gerekli muayene bulgularının eksik olduğu (ayak bileği eklem hareket açıklığı muayenesinin yapıldığı halde ayak başparmağının ve diğer ayak parmaklarının muayenesinin yapılmaması gibi, lomber vertebra kırıkların grafi ile yükseklik kaybının saptandığı ancak lomber eklem hareket açıklığının muayene edilmemesi gibi) görülmektedir. Maluliyet raporu yazımında karşılaşılan eksiklikleri gidermek amacıyla dikkat edilecek hususları içeren muayene şablonlarının hazırlanarak muayene sırasında bu şablonların kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

Maluliyet durumu tespiti ile ilgili yapılan son güncellemelerden biri Öncesinde Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması Ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmeliğinin (Resmî Gazete Sayısı: 28603, Resmî Gazete Tarihi: 30.03.2013) güncellenerek Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliği ve Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliğinin yayınlanmasıdır. Yeni yönetmelikte arıza (hastalık) listeleri güncellenmemiş maluliyet oranları güncellenmiştir. Örneğin tedavi ile işlevselliği

kısmen düzelen travma sonrası stres bozukluğu arızası için %30 olan maluliyet oranı %40'a çıkarılmıştır. Yayınlanan en güncel yönetmelik Maluliyet Ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliğidir (Resmî Gazete Sayısı: 31612, Resmî Gazete Tarihi: 28.09.2021). Ancak bu yönetmelik, hem Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliği kadar ayrıntılı değildir hem de yönetmeliğin yayınlanma amacı gereği iş kazaları için kullanılabilir. Trafik kazaları, darp ve ateşli silah yaralanmaları gibi travmatik olaylarda kullanılmamaktadır.

Maluliyetle ilgili daha kapsamlı bir araştırma yapılması gerektiği açıktır. Bunun için istatistiksel analizde kullanılan veri sayısını artırılması ve verilerin standart bir şekilde kaydının tutulması gerekmektedir. Verilerin artırılması ve standart hale getirilebilmesi amacıyla maluliyet raporu yazımında saptanan travmatik olayın türü, olayın oluş şekli, olay sonucu meydana gelen yaralanmalar, ameliyat sayısı, oran verilen arızalar, arıza oranı gibi bulguların kaydının tutulduğu veri sistemi oluşturulması gerektiği kanaatindeyiz. Bu veri sistemi sayesinde veriler dijital ortamda bulunacağı için maluliyet konusunda kolaylıkla araştırma/analiz yapılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 20.10.2021
Karar No: 2021-15/12

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.M.D., D.D.; Veri toplama ve işleme: A.M.D., R.F.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.M.D., D.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.M.D., D.D., R.F., N.T.İ.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Türk Ceza Kanununda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi. Adli Tıp Kurumu. İstanbul; 2019.
2. Ata U, Şenol E, Çelik C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına Başvuran Olguların Meslekte Kazanma Gücünde Kayıp Oranları ile Engellilik Oranlarının Karşılaştırılması. Adli Tıp Bülteni 2021;26(3):180-8.
3. Kaya A, Meral O, Erdoğan N, Aktaş EÖ. Maluliyet Raporlarının Düzenlenmesi Anabilim Dalımıza Başvuran Olgu Özellikleri İle. Adli Tıp Bülteni 2015;20(3):144-51.
4. Hilal A, Akgündüz E, Kaya K, Yılmaz K, Çekin N. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına Gelen Maluliyet Raporlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni 2017;22(3):189-93.
5. Eroğlu İ, Küpeli A. Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı ve Engel Oranı Değerlendirmesinde Kullanılan Yönetmeliklerin Karşılaştırılması. Adli Tıp Bülteni 2020;25(3):182-90.
6. Ata U. EÜTF Adli Tıp Anabilim Dalında Düzenlenen Meslekte Kazanma Gücündeki Azalma Oranı Raporlarının Engelli Sağlık

- Kurulu Raporları ile Karşılaştırılması (Tıpta Uzmanlık Lisans Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2019.
7. Gürbüz V. 2013-2016 Yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Adli Anabilim Dalı tarafından düzenlenen maluliyet raporlarının değerlendirilmesi, ülkemizdeki ve dünya çapındaki kıyaslamaları (Tıpta Uzmanlık Lisans Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2017.
 8. Eroğlu İ. 2015-2016 yılları arasında adli tıp anabilim dalında çalışma gücü ve meslekte kazanma gücü kaybı oranı tespit işlemleri yönetmeliği cetvelleri kullanılarak düzenlenmiş iş gücü kaybı (maluliyet) konulu rapor sonuçlarının özürlülük ölçütü, sınıflandırması ve özürölülere verilecek sağlık kurulu raporları hakkında yönetmeliğindeki özür oranları cetveli ile karşılaştırılması (Tıpta Uzmanlık Lisans Tezi). Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2017.
 9. Hekimoğlu Y, Gümüş O, Kartal E ve ark. Maluliyet Oranlarının Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2015;24(3):173-81.
 10. Türkmen N, Akgöz S, Çoltu A, Ergin N. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;31(1):25-9.
 11. Altun G, Azmak D, Yılmaz A, Yılmaz G. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Özellikleri. Adli Tıp Bülteni 1997;2(2):62-6.
 12. Birgen N, Okudan M, İnanıcı MA, Okyay M. İş Kazasına Bağlı Olgularda Maluliyet Oranı Hesaplanması Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni 1999;4(3):101-8.
 13. Kadı MR, Kadı G, Balcı Y, Göçeoğlu ÜÜ. Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranları ile Takdir Oranlarının Değerlendirilmesi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Olguları. Adli Tıp Bülteni 2018;23(2):77-88.
 14. Cantürk G, Eşiyok B, Yaşar H, Doğan B, Hancı H. İş kazası nedeniyle 1993-2003 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalına başvuran olguların değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Dergisi 2006;28(1):1-6.

Prematüre Retinopatisi ve İntravitreal Bevacizumab Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

Bayram Ali DORUM¹, Zeynep ŞENOCAK¹, Mustafa YAŞAR², Didem DEMİRAGÇ²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak bir devlet hastanesinde doğan prematüre bebeklerdeki prematüre retinopatisi (ROP) sıklığı, ROP saptanan ve tedavi gereken bebeklerin özellikleri, uygulanan tedavi ve takip süreçleri ile ilgili deneyimlerin paylaşılmasıdır. Çalışmada 35 haftadan erken doğan prematüre bebeklerin verileri retrospektif olarak incelendi. ROP gelişen bebekler içinde tedavi endikasyonu konan ve konmayan bebeklerin verileri karşılaştırıldı. Çalışmada iki yıllık süre içerisinde ünitemizde tedavi görmüş ve ROP açısından takipleri tamamlanmış olan, 112 bebeğin verileri değerlendirildi. Bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $28,37 \pm 2,55$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1171,66 \pm 405,17$ gram idi. Bebeklerin 44 tanesinde (%39,2) ROP saptandı. ROP gelişen bebekler arasında tedavi endikasyonu alanlar (n: 10) daha düşük doğum ağırlığı ve daha yüksek oranda inotrop gereksinimi olan bebeklerdi ($p < 0,05$). Otuz hafta ve üzerinde doğan prematüre bebeklerde ROP saptanmadı. Ciddi ROP gelişen bebeklerin en yüksek doğum haftası 27 idi. Tedavi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu başarılı ile uygulandı. Sonuç olarak ROP saptanma yaşı ülkemizde daha düşük haftalara doğru ilerlemektedir. İntravitreal bevacizumab hasta başında uygulanabilen etkin ve kısa dönemde güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab. Prematüre retinopatisi. Vasküler entotelyal büyüme faktörü.

Retinopathy of Prematurity and Intravitreal Bevacizumab Treatment: Single Center Experience

ABSTRACT

In this study, the frequency of retinopathy of prematurity (ROP) in premature infants born in a tertiary state hospital, and the characteristics of infants with ROP and requiring treatment were investigated. In addition, experiences regarding the treatment and follow-up processes applied for RROP were shared. In the study, the data of premature babies born before 35 weeks were analyzed retrospectively. The data of infants with and without treatment indication among infants who developed ROP were compared. In the study, the data of 112 infants who were treated in our unit over two years and followed up for ROP were evaluated. The mean gestational age of the babies was 28.37 ± 2.55 weeks, and the mean birth weight was 1171.66 ± 405.17 grams. ROP was detected in 44 (39.2%) of the babies. Among infants who developed ROP, those who received treatment indication (n: 10) were infants with lower birth weight and higher inotrope requirement ($p < 0.05$). ROP was not detected in premature babies born at 30 weeks or more. The highest birth week of babies who developed severe ROP was 27. As a treatment, intravitreal bevacizumab injection was successfully applied. The age of detection of ROP is advancing towards lower weeks in our country. Intravitreal bevacizumab is an effective and short-term safe treatment method that can be applied at the bedside.

Keywords: Bevacizumab. Retinopathy of prematurity. Vascular endothelial growth factor.

Geliş Tarihi: 12.Ağustos.2022

Kabul Tarihi: 18.Ocak.2023

Dr. Bayram Ali DORUM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bursa Tıp Fakültesi,
Bursa Şehir Hastanesi,
Bursa
Tel: 0533 707 83 98
E-posta: bayramalidorum@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Bayram Ali DORUM: 0000-0002-2823-8454
Zeynep ŞENOCAK: 0000-0001-7211-6983
Mustafa YAŞAR: 0000-0002-0490-6614
Didem DEMİRAGÇ: 0000-0001-6241-6106

Ülkemizde ve dünyada yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması ile bu bebeklerin önemli bir morbiditesi olan prematüre retinopatisi (ROP) sık ve ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir^{1,2}. Yaşam şansları artan bu bebeklerin ROP'a bağlı oluşabilecek görme kayıplarının engellenerek, yaşam kalitelerinin de artırılması gerekmektedir. ROP sıklığı ve ciddiyeti ülkeden ülkeye, hatta aynı ülke içerisinde üniteden üniteye farklılık göstermektedir³. Her ülkenin ve ünitenin kendi epidemiyolojik çalışmalarını yapıp, ROP yönetim ve önlenmesine yönelik ilkeler benimsemesi ve uygulaması, ROP sıklık ve ciddiyetinin azaltılması için yapılacakların başında gelmektedir.

Birçok ülke kendi yerel rehberleri doğrultusunda ROP için riskli bebekleri taramakta ve izlemektedir^{4,5}. ROP tanı ve sınıflamasında ise uluslararası rehberler doğrultusunda ortak bir dil birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede kullanılmaktadır⁶. Tedavi endikasyonları ve seçenekleri uluslararası ve yerel rehberlerde belirtilmektedir^{4,5}. Tedavi endikasyonu olan bebeklerde, retinaya uygulanan lazer fotokoagülasyon ya da intravitreal anti-vasküler entotelyal büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak uygulanan iki etkin tedavi seçeneğidir⁷⁻⁹. Ancak seçilecek tedavi, bazı klinik durumlar ile birlikte, ünite ve tedaviyi uygulayacak oftalmologun tecrübe ve imkanlarına göre değişebilmektedir.

Bu çalışmada üçüncü basamak bir devlet hastanesinde takip edilen prematüre bebeklerdeki ROP sıklığı, ROP saptanan ve tedavi gereken bebeklerin özellikleri, uygulanan tedavi ve takip süreçleri ile ilgili deneyimler paylaşılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak, üçüncü basamak bir devlet hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışma için etik kurul onamı alındı.

Çalışmaya Ocak 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında üniteye tedavi gören 34 hafta ve altında doğmuş olan tüm prematüre bebekler dahil edilmiştir. Konjenital ya da genetik anomalisi olan, ROP için takip süreçleri tamamlanmadan eksitus olan, takiplerine başka üniteye devam eden ya da takibe gelmeyen bebekler çalışmadan çıkartıldı. Bebeklerin tüm klinik verileri hastane bilgi yönetim sisteminden hasta dosyaları taranarak elde edildi.

Prematüre bebeklerin prenatal, natal ve neonatal dönemdeki solunumsal ve kardiyovasküler destek ve tedavileri, kafein, surfaktan, oksijen uygulamaları Avrupa konsensüs rehberi önerileri doğrultusunda sorumlu neonatalog önerileri ile yapılmıştır¹⁰.

Sepsis tanısı, kültür üremesine göre mikrobiyolojik olarak ya da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) Pediatri Komitesinin pediatrik ve neonatal sepsis konsensüsü kriterlerine göre klinik olarak konulmuştur¹¹. Bronkopulmoner displazi tanı ve sınıflaması için Jobe ve Bancalari tarafından önerilen kriterler kullanılmıştır¹². Nekrotizan enterokolit tanı ve sınıflaması için modifiye Bell kriterleri kullanılmıştır¹³. İntraventricüler kanama taraması için bebeklere ilk 48 saat ve 5-7. günler arasında çocuk radyoloji uzmanı tarafından transfontanel ultrasonografi yapılmıştır ve Volpe sınıflamasına göre derecelendirilmiştir¹⁴. Patent duktus arteriozus tanısı için tüm bebeklere 3 ya da 4. günlerinde ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Tedavi kararı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından verilmiştir. ROP

tanı ve sınıflaması Uluslararası ROP Sınıflama (ICROP) rehberi önerilerine göre yapıldı¹⁵. Tüm hastaların göz muayeneleri iki oftalmologtan biri tarafından yapıldı. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP) kriterlerine göre Tip 1 ROP olan ve APROP (aggressive posterior retinopathy of prematurity) olan hastalar tedavi edildi¹⁶. Tedavi endikasyonu konan bebeklere limbuse 1-1.5 mm mesafeden, proparakain içeren topikal anestezi uygulaması sonrası, 30 gauge iğne ile intravitreal bevacizumab (0,675mg/0,025 mL) enjeksiyonu yapıldı. Bir hastaya ise sistemik sedatif ilaç verilerek tedavi uygulandı. Tedavi sonrası 7 gün süre ile topikal antibiyotikli damla verildi. "Artı" hastalıkta gerileme, maküler çekinti olmaması, retina dekolmanı gelişmemesi başarılı tedavi olarak değerlendirildi. Hastalar tedavi sonrası en az 6 ay süre ile takip edildi.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versiyon 23, IBM Corp. NewYork) programı kullanıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yirmi dört aylık süre içerisinde çalışma kriterlerine uygun 214 bebek üniteye kabul edilmişti. Genetik ya da kromozom anomali saptanan 19, takip süreci tanımlanmadan eksitus olan 23, klinik verilerinde eksiklik tespit edilen 39 ve taburculuk sonrası takiplerinde eksiklik saptanan 21 bebek çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya toplam 112 bebeğin verileri alındı. Bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $28,37 \pm 2,55$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1171,66 \pm 405,17$ gram idi. Bebeklerin 44 tanesinde (%39,2) ROP saptandı. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

ROP saptanan 44 bebeğin ortalama gestasyonel yaşları $24,4 \pm 1,72$ hafta ve ortalama doğum ağırlıkları $898,52 \pm 193$ gram idi. Bu bebeklerden 10 tanesine tedavi endikasyonu konularak intravitreal bevacizumab uygulandı. En erken tedavi postnatal 46. günde uygulanırken, en geç tedavi 85. günde uygulandı. Tedavi sonrası tüm bebeklerin ROP bulgularının gerilediği görüldü. ROP saptanan bebeklerden tedavi uygulanan ve uygulanmayan bebeklerin karşılaştırmalı klinik verileri Tablo II'de verilmiştir.

Tedavi sırasında kısa süreli desatürasyon, bradikardi dışında hastalarda izlem süresince herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Prematüre Retinopatisi ve Tedavisi

Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	N: 112
Anne yaşı (yıl), ort±std	28.38±6.12
Antenatal kortikosteroid, n (%)	55 (49.1)
Preeklampsi, n (%)	15 (13.4)
Doğum haftası, ort±std (min-max)	28.37±2.55
Doğum ağırlığı (gram), ort±std	1171.66±405.17
Doğum boy (cm), ort±std	37.48±4.13
Doğum baş çevresi (cm), ort±std	26.64±2.61
Sezeryan doğum, n (%)	99 (88.4)
Kız cinsiyet, n (%)	59 (52.6)
Apgar 1. dakika, ort±std	5.68±2.23
Apgar 5. dakika, ort±std	7.24±1.89
Doğumhanede entübasyon, n (%)	54 (48.2)
Surfaktan, n (%)	76 (67.9)
Surfaktan tekrar doz, n (%)	14 (12.5)
Sepsis, n (%)	64 (57.1)
Entübasyon günü, ort±std (min-max)	10.45±26.38 (0-169)
Non invaziv ventilasyon günü, ort±std (min-max)	17.51±13.93 (1-56)
Toplam oksijen günü, ort±std (min-max)	33.85±34.38 (1-194)
Patent duktus arteriozus tedavisi, n (%)	31 (27.6)
İbuprofen	22 (19.6)
Parasetamol	9 (8)
Cerrahi	6 (5.4)
Nekrotizan enterokolit, n (%)	7 (6.2)
Evre 1	3 (2.7)
Evre 2	2 (1.8)
Evre 3	2 (1.8)
Intraventricüler kanama, n (%)	18 (16)
Evre 1	11 (9.8)
Evre 2	4 (3.6)
Evre 3	1 (0.9)
Periventricüler hemorajik infarkt	2 (1.8)
Prematüre retinopatisi, n (%)	44 (39.2)
Evre 1	23 (20.5)
Evre 2	10 (8.9)
Evre 3	11 (9.8)
Plus hastalık	13 (11.6)
Agresif posterior retinopati	2 (0.017)
Prematüre retinopatisi tedavisi, n (%)	10 (8.9)
Prematüre retinopatisi tedavi günü, ort±std	68.20±13.64
Bronkopulmoner displazi, n (%)	49 (42.2)
Hafif	31 (27.7)
Orta	5 (4.5)
Ağır	13 (11.6)
İnotrop gereksinimi, n (%)	14 (12.5)
Toplam yatış süresi, ort±std (min-max)	56.79±31.67 (7-195)
Taburcu haftası, ort±std	36.26±3.39
Taburcu ağırlık, ort±std	2373.16±617.13
Ortalama günlük tartı alımı (gram), ort±std	19.93±5.12
Taburcu boy (cm), ort±std	45.75±3.37
Taburcu baş çevresi (cm), ort±std	31.64±2.37

Tablo II. Prematüre retinopatisi gelişen hastalardan tedavi uygulanan ve tedavi endikasyonu olmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi almayan (N:34)	Tedavi alan (N:10)	P
Anne yaşı (yıl), ortanca (min-max)*	29 (19-42)	28 (17-43)	0.40
Antenatal kortikosteroid, n (%)**	22 (64)	4 (40)	0.27
Doğum haftası, ortanca (min-max)*	26 (23-29)	26 (22-27)	0.06
Doğum tartısı (gram), ortanca (min-max)*	910 (535-1400)	800 (545-1100)	0.03
Doğum boyu (cm), ortanca (min-max)*	35 (28-40)	35 (30-36)	0.31
Doğum baş çevresi (cm), ortanca (min-max)*	25 (21-29)	25 (20-28)	0.91
İnotrop gereksinimi, n (%)**	2 (6)	6 (60)	0.001
Günlük tartı alımı (gram), ortanca (min-max)*	19 (12-30)	20 (17-30)	0.9
Sepsis, n (%)**	26 (76)	9 (90)	0.65
Nekrotizan enterokolit, n (%)**	3 (8)	2 (20)	0.31
İntraventricüler kanama, n (%)**	9 (26)	4 (40)	0.44
Bronkopulmoner displazi, n (%)**	24 (70)	7 (70)	1.00
Surfaktan tedavisi, n (%)**	28 (82)	8 (80)	1.00
Patent duktus arteriozus tedavisi, n (%)**	19 (55)	7 (70)	0.48
Toplam antibiyotik günü, ortanca (min-max)*	21 (5-23)	24 (5-28)	0.44
Entübasyon günü, ortanca (min-max)*	4 (0-138)	1 (0-169)	0.48
Toplam oksijen günü, ortanca (min-max)*	41 (3-135)	44 (14-194)	0.35
Toplam yatış süresi, ortanca (min-max)*	62 (32-138)	80 (54-195)	0.008
Taburculuk haftası, ortanca (min-max)*	35 (33-44)	39 (34-50)	0.006

*Mann-Whitney

**Ki-kare

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada 34 hafta ve altında doğan prematüre bebeklerdeki ROP ve diğer prematüre morbiditelerinin sıklığı ve ROP tedavi endikasyonu olan bebeklerin klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçları incelenmiştir.

ROP retinal damarlanması tamamlanmadan doğan prematüre bebeklerde, anormal vaskülarizasyon sonucu ortaya çıkan, vasküloproliferatif bir hastalıktır. Potansiyel olarak retinal ayrılma ve körlüğe neden olabilen bu fizyopatolojik durum doğumda mevcut olmayıp bebeğin büyüme süreci ile ortaya çıkmaktadır⁷. Sıklığı düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası ile artmakla birlikte, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, hatta ünitelerin karakteristiklerine göre farklılık göstermektedir⁵. Gelişmiş ülkelerde 28 hafta altında doğmuş olan

bebeklerin önemli bir sorunu olsa da gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar doğan bebeklerde ciddi ROP olguları saptanmaktadır^{3,17}.

Baş ve ark tarafından ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada (TR-ROP) 33 hafta altında yaklaşık %33 ROP saptandığı, daha büyük haftalarda ise nadiren ciddi ROP gelişebildiği bildirilmiştir³. Türk Neonatoloji derneği tarafından da ülkemizde ROP açısından 34 hafta ve 1700 gr altında doğan bebeklerin rutin olarak taranması önerilmektedir⁵. Ünitimizde de buna uygun olarak bebekler ROP açısından taranmaktadır. Bizim çalışmamızda, ROP taraması yaptığımız bu bebeklerde, toplamda sıklık daha fazla saptanmış olsa da 30 hafta ve üzerinde ROP gelişen hastamız saptanmamıştır. Tedavi gerektiren ciddi ROP gelişimi ise sadece 28 haftadan küçük gestasyonel yaşa sahip bebeklerde görülmüştür. Ünitimizde uygulanan ROP konusunda personel eğitimlerinin, oksijen kullanım hedeflerinin sıkı takip edilmesinin büyük bebeklerdeki ROP sıklığının azalmasında etkin olduğunu ancak, daha küçük bebeklerde ROP fizyopatolojisi üzerine etkisi olan diğer faktörler konusunda geliştirilmesi gereken konuların olduğunu düşünmekteyiz.

Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve oksijen tedavisi ROP gelişimi için iyi bilinen majör risk faktörleridir¹⁸. Bu risk faktörleri sadece ROP sıklığını değil ciddiyetinin artması için de en önemli risk faktörleridir. Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP saptadığımız bebeklerin daha düşük doğum ağırlığına sahip oldukları ve yenidoğan yoğun bakım yatış sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Doğum haftalarındaki düşüklüğün ve oksijen tedavi sürelerindeki yüksekliğin ise istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasının hasta sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Oksijen tedavi sürelerinin anlamlı yüksek olmamasına rağmen, yatış süresi fazla olan bebeklerde ciddi ROP sıklığının artmış olması iyi bilinen diğer birçok risk faktörünün etkisini düşündürmektedir. Ayrıca ciddi ROP gelişen bebeklerin neonatal dönemde, anlamlı olarak inotrop gereksinim sıklığı yüksek olan bebekler olduğu görülmüştür. Goma ve ark. inotrop kullanım süresinin uzunluğunun APROP gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir¹⁹. Amerikan Pediatri Akademisi inotrop gereksinimi olan bebeklerin ROP açısından artmış riskli olarak değerlendirilmesini önermektedir⁴.

Günlük tartı alımı ROP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir¹. Çalışmamızda günlük tartı alımı ROP gelişen hastalar içerisinde tedavi gerektiren ve gerektirmeyen bebeklerde benzer saptanmıştır.

ROP tedavisi için diod lazer ile avasküler retinanın fotokoagülasyonu standart ve klasik tedavi yöntemidir. Lazer tedavisi sonrası apne, bradikardi, vitreus içine kanama, enfeksiyon, iris ve lens

yırtıkları, katarakt, glokom, görme keskinliğinde ve alanında azalma gibi komplikasyonlar görülebilir²⁰.

ROP patogenezinin ikinci evresinde artan VEGF önemli rol oynamaktadır²¹. Vitreus içine yapılan anti-VEGF enjeksiyonu ROP tedavisinde etkin olarak kullanılmakta ve kullanım sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Bevacizumab ve ranibizumab ROP tedavisinde etkinliği gösterilmiş anti-VEGF ajanlardır. Her ne kadar lazer tedavisine göre hasta başında kolaylıkla uygulanması, oküler yan etkilerinin daha az olması, özellikle Zon 1'deki ROP'larda daha etkin olması gibi üstünlükleri bildirilse de anti-VEGF kullanımı ile ilgili, uygun ilaç ve doz, yeniden tedavi ihtiyacı ve uzun süreli sistemik yan etki olasılığı gibi açıklığa kavuşturulması gereken konular gündemini korumaktadır. Bu yüzden anti-VEGF tedavisi alan bebeklerin uzun dönem izlemlerinin de devam etmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Stahl ve ark. ranibizumab tedavisinin etkin ve lazer tedavisine üstünlükleri olduğunu ve 24 haftalık süre için güvenli olduğunu bildirmişlerdir⁹. Wallace ve ark. farklı dozlarda bevacizumab kullanımını araştırmışlar, düşük dozlarda yan etkilerin azaldığını ancak ek tedavi gereksiniminin ortaya çıktığını bildirmişlerdir²². Yapılan Cochrane metaanalizinde intravitreal bevacizumab/ranibizumab kullanımının çocukluk çağında daha az kırma kusuru ile ilişkili olduğu ancak retina dekolmanı ya da ROP rekürsini azaltmadığı saptanmıştır⁸. Ayrıca özellikle uzun dönem olası sistemik yan etkileri bilinmediği için anti-VEGF ajanlarının çocuklukta yapısal ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Ünitimizde lazer tedavi imkânı olmayıp, tedavi endikasyonu olan tüm bebeklere ilgili oftalmologlar tarafından intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Tedavi uygulanan tüm bebeklerde, enjeksiyon sonrası 24-48 saat içerisinde yapılan kontrollerde, ROP bulgularının gerilediği görülmüştür. Tedavi kararı en geç verilen hastanın postnatal yaşının 85 gün olması, izlemlerin uzun süre devam etmesinin önemini göstermektedir. Tedavi ve sonrası kısa dönemde enjeksiyon sırasında kısa süreli desatürasyon ve bradikardi dışında komplikasyon gözlenmemiştir. Hastalara bir hafta süresince lokal antibiyotik kullanılmış, herhangi bir enfeksiyon gelişmediği gözlenmiştir.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı en önemli kısıtlılıktır. Ayrıca tek bir merkezde yapılmış olup, ROP saptanan ve tedavi gerektiren bebeklerin sayısının azlığı ve uzun dönem izlem sonuçlarının olmaması da çalışmanın zayıf yönleridir.

Bu çalışmada 30 gestasyon haftası ve üzerinde doğup, ünitimizde tedavi gören prematüre bebeklerde ROP saptanmamıştır. Ciddi ROP gelişen bebeklerin en yüksek doğum haftası 27 olarak saptanmıştır. Tedavi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu başarılı

Prematüre Retinopatisi ve Tedavisi

ile uygulanmış ve etkin bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığının yanında, neonatal dönemde inotrop gereksiniminin tedavi gerektiren ROP gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09/03/2022

Karar No: 2022-3/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: B.A.D., Z.Ş., MY; Veri toplama ve işleme: Z.Ş., M.Y., D.D.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.A.D., M.Y.D.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.A.D., M.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sun H, Dong Y, Liu Y, et al. Using ROPScore and CHOP ROP for early prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):39.
2. Adams GGW. ROP in Asia. *Eye (Lond).* 2020;34(4):607–608.
3. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711–1716.
4. Fierion WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2018;142(6): e20183061. doi: 10.1542/peds.2018-3061.
5. Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish neonatal and Turkish ophthalmology societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:S151–160.
6. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51–68.
7. Rajan RP, Kohli P, Babu N, et al. Treatment of retinopathy of prematurity (ROP) outside International Classification of ROP (ICROP) guidelines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(6):1205–1210.
8. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(1): CD009734.
9. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1551–1559.
10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115(4):432–450.
11. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001;163:1723–9.
13. Walsh MC, Kliegman RM, D M. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179–201.
14. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.
15. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited: An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991–999.
16. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233–50.
17. Thomas D, Madathil S, Thukral A, et al. Diagnostic Accuracy of WINROP, CHOP-ROP and ROPScore in Detecting Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Indian Pediatr.* 2021;58(10):915–921.
18. Higgins RD. Oxygen Saturation and Retinopathy of Prematurity. *Clin Perinatol.* 2019;46(3):593–599.
19. Goma NAS, Helmy YAH, Maher S, et al. Clinical characteristics of preterm neonates with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2263–2277.
20. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lamber SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(5):1008–1015.
21. Dorum BA, Yılmaz CC, Köksal N, et al. The role of serial measurements of serum insulin-like growth factor 1 levels in the development of retinopathy of prematurity. *Turk pediatri ars.* 2017;52(1):10–4.
22. Wallace D, Dean TW, Hartnett ME, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for ROP: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1961-1966.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Titanyum Abutment Üzerinde Çeşitli Prosedürlerle Fikse Edilmiş HGF-1 Hücrelerinin Değerlendirilmesi

Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU¹, Ebru ALİMOĞULLARI², Mualla Pınar ELÇİ³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi Protetik Dış Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara.

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Laboratuvarı, Ankara.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, titanyum abutment üzerinde, insan gingival fibroblast hücre hattının (HGF-1), tutunma ve proliferasyon açısından fiksasyon solüsyon ve sürelerinin etkilerinin SEM ve İmmunofloresan görüntüleme ile değerlendirilmesi ve kıyaslanmasıdır. Hazır temin edilen insan gingival hücre hattı (HGF-1) 10x10x1cm³ boyutunda 32 adet titanyum alaşım (Ti6Al4V) plaka üzerine ekildi. 8 grup belirlendi (n=4). 48 saat sonucunda hücreler değerlendirildi. Örnekler Gluteraldehit ile 30, 45, 60 dakika (Grup GA30, GA45, GA60), Formaldehit ile 6, 12, 24 saat (Grup FA6, FA12, FA24) ve Paraformaldehit ile 2 saat ve 20 dakika (Grup PFA2, PFA20) süre ile fikse edildi. Fiksasyon sonrası her gruptan 2 örnek Taramalı elektron mikroskopunda (SEM) ve 2 örnek İmmunofloresan mikroskopunda görüntülenmek için hazırlandı. Tüm gruplardaki hücrelerin temas alanları ölçüldü, saatler arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirildi. SEM değerlendirmesinde, en uygun HGF-1 hücre morfolojisi görüntülerinin formaldehit gruplarının içi şekilli homojen yayılım gösterdiği tespit edildi. FA12 grubunda hücre temas alanı %95,83 bulunmuş olup, tüm deney grupları içerisinde en iyi hücre yayılımını göstermiştir. Gluteraldehit ve paraformaldehit gruplarında birbirleriyle benzer şekilde hücrelerin uzamış, belirli alanlarda öbekleşmiş ve üst üste katmanlanmış belirgin çekirdekli hücre görüntüleri tespit edildi. İmmunofloresan görüntülerinde her üç (gluteraldehit, formaldehit, paraformaldehit) gruptaki hücrelerde de aktin filamentlerinin yoğunlukları benzer seviyelerde görülmesinin yanı sıra paraformaldehit gruplarında titanyum yüzeydeki hücre gövdelerinin diğer fiksatif gruplarına göre daha belirgin, iyi yayılmış ve daha büyük yüzey alanlarına sahip olduğu gözlemlendi. Fiksasyon hücre çalışmalarında görüntülemenin en kritik basamaklarından biridir. Araştırmacıların başarılı görüntü sonucu elde edebilmek için en uygun fiksasyon yöntemini göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ti6Al4V. HGF-1. Fiksasyon. İmmunofloresan.

Evaluation of the HGF-1 Cells on Titanium Abutments Fixed by Various Procedures

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the effects of fixation protocols in terms of attachment and proliferation of human gingival fibroblasts (HGF-1) on titanium abutment surfaces. HGF-1 cells were seeded on Titanium alloy (Ti6Al4V) plates with dimensions of 10x10x1 cm³. Cells were evaluated at 48 hours. 8 groups were determined (n=4). The specimens were treated with glutaraldehyde (GA) for 30,45 and 60 minutes (Group GA30, GA45, GA60), with formaldehyde (FA) for 6, 12, and 24 hours (Group FA6,FA12,FA24) and with paraformaldehyde (PFA) for 2 hours and 20 minutes (Group PFA2, PFA20) for fixation. Specimens were evaluated under Scanning Electron Microscope (SEM) (n=2) and under Immunofluorescence (n=2). The contact areas of cells in all groups were measured and differences between hours was evaluated statistically. According to SEM images, HGF-1 cell were similar for FA groups as spindle and homogeneous. Cell contact area was 95.83% for FA12 which exhibited the best cell spread among all groups. In GA and PFA groups the cells were elongated, clustered in certain areas and layered with distinct nucleated. According to immunofluorescence images, the densities of actin filaments were observed at similar levels in cells in all three groups, and it was determined that the cell bodies on the titanium surface in the PFA groups were more prominent, and better spread. The fixation process is one of the most critical step of imaging in cell studies. Researchers are needed to consider the most appropriate fixation method in order to obtain successful image results.

Keywords: Ti6Al4V. HGF-1. Fixation. Immunofluorescence.

Geliş Tarihi: 11.Kasım.2022

Kabul Tarihi: 13.Şubat.2023

Dr. Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi
Protetik Dış Tedavisi Anabilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0312 304 14 28
E-posta: tugba.kalyoncuoglu

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU: 0000-0002-7444-9623
Ebru ALİMOĞULLARI: 0000-0002-9557-3631
Mualla Pınar ELÇİ: 0000-0003-1007-9456

Titanyum ve alaşımları (Ti6Al4V), mükemmel biyouyumlulukları, korozyon dirençleri ve biyolojik işlevsellikleri bakımından dental implant, abutment ve protetik alt yapı malzemesi olarak sık kullanılan malzemelerden biridir.^{1,2} Dental implantların klinik başarısı, osseointegrasyonun yanı sıra implant-abutment arayüzündeki yumuşak dokunun iyileşme başarısına ve sağlığını idame ettirmesine bağlıdır.^{3,4} Bu nedenle, araştırmacılar tarafından implant-abutment arayüzündeki yumuşak doku anatomisi ve fizyolojisinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.²

İnsan gingival hücreleri (Human gingival fibroblast, HGF-1) dişeti bağ dokusunun adaptasyonundan, yara iyileşmesinden ve yenilenmeden sorumludur.⁴

HGF-1 hücreleri mikroskopik olarak çeşitli görüntüleme yöntemleri ile morfoloji, tutunma ve proliferasyon miktarı bakımından değerlendirilebilmektedir.²

Multidisipliner bir çalışma konusu olarak değerlendirildiğinde, biyolojik deneylerin gerçekleştirilmesinden mikroskopik görüntüleme ve değerlendirmeye uzanan süreçte her bir işlem basamağı öneme sahiptir. Yapılan HGF-1 çalışmalarında taramalı elektron mikroskobu (SEM)^{2,5}, immunofloresan mikroskobu⁵⁻⁷, konfokal mikroskop⁸, atomik kuvvet mikroskobu (AFM)⁹ gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı gözlemlenmektedir. SEM incelenen örneğin nanometre ile mikrometre ölçeğinde analizi için detaylı yapısal, morfolojik ve kimyasal bilgi edinmek amacıyla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.¹⁰ Görüntüleme işlemi öncesi numunenin hazırlanması için ilk işlem olan fiksasyon, kullanılan çeşitli fiksasyon solüsyonlarının hücreye difüzyonu ile başlayan bir fizikokimyasal süreçtir. Kimyasal yapılarına göre fiksasyon solüsyonları aldehitler (gluteraldehit, formaldehit, paraformaldehit) alkoller, okside edici ajanlar ve metalik fiksatifler olarak sınıflandırılır.¹¹ Fiksasyon mekanizmaları kullanılan fiksasyon solüsyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir, çapraz bağlantı, dehidratasyon, ısı etkisi ve asit etkisi şeklinde etki edebilmektedir.^{12,13} Yaygın olarak kullanılan hücre görüntüleme yöntemlerinden olan SEM görüntülemede fiksasyon sonrası dehidratasyon, kurutma, yüzey kaplama işlemleri gerçekleştirilmektedir.² Hücrelerin morfolojik değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem olan floresan antikor boyaması veya immunofloresan, hücre "smear'ları", kültürlenmiş hücreler veya donmuş doku kesitleri üzerinde kullanılan bir antijen tespit analizidir. Antijen, özel olarak modifiye edilmiş olan ajana özgü antikorların örnek matrisine bağlanmasıyla tespit edilmektedir.¹³ Hücre morfolojilerinde ve yayılmasında meydana gelen değişikliklerin incelenebilmesi için hücreler, hücre iskeletine etki eden Phalloidin boyası ile boyanmaktadır.¹⁴

Literatürde, aynı titanyum altlık malzeme ve hücre hattı kullanılan çalışmalarda örneklerin çok farklı sürelerde, farklı fiksasyon solüsyonlarına maruz bırakıldığı tespit edilmiştir. Bugüne kadar hücre morfolojisini ideal olarak koruyan bir fiksasyon solüsyonu ve fiksasyon prosedürü belirtilmemiştir, bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Bilgimiz dahilinde literatürde, titanyum yüzeyi ile HGF-1 ilişkisi ile ilgili çalışmalar içinde SEM ve immunofloresan görüntüleme işlemleri öncesi uygulanan fiksasyon süresi ve fiksatiflerin etkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Titanyum alaşımı (Ti6Al4V) üzerinde proliferere olmuş HGF-1 hücrelerinin mikroskopik görüntülerini elde edebilmek için uygulanan farklı fiksatif ve fiksasyon sürelerinden oluşan protokollerin, hücre morfolojileri üzerine etkilerinin SEM ve immunofloresan mikroskobu ile kıyaslamalı olarak değerlendirmektir. Bu çalışmanın sıfır hipotezi, farklı sürelerin veya fiksatiflerin morfolojik bakımdan HGF-1 hücrelerini etkilemediğidir.

Gereç ve Yöntem

Titanyum Örneklerin Hazırlanması

Bu çalışmada r=10 mm h=1 mm boyutlarında Titanyum alaşım (Ti6Al4V) 32 adet disk kullandı. Deneyde kullanılan tüm örneklerin yüzey pürüzlülükleri profilometre (TR100 Surface Roughness Tester; Checkline Europe BV, Köln, Germany) ile ölçüldü. Cihaz ucunun iğne çapı 0.25µm 'dur. Ölçüm numune üzerindeki 4mm'lik bir aralıkta ve 0,5 mm/s hızda yapıldı. Her bir örnek yüzeyinde üç farklı noktadan ölçüm yapılarak her bir örneğin ortalama yüzey pürüzlülüğü değeri (Ra, µm) kaydedildi. Biyolojik deney öncesi örneklerin sterilizasyon işlemi %100'lük etanol içerisinde ve 15 dakika UV ışığı altında bekletildi. Daha sonra ikişer kere steril distile su ve steril fosfat tamponu (PBS) ile yıkandı.

Hücre Kültürü Çalışmaları

Hücre Kültürü Koşulları

Hücre kültür çalışmalarında hazır insan gingival hücre hattı (HGF-1) (ATCC-CRL-2014; American Type Culture Collection, Manassas, VA) kullanıldı. Bu sebeple etik kurula başvuruda bulunulmamıştır. HGF-1 hücreleri Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (4500 mg/l glikoz, sodyum piruvat ve sodyum bikarbonat içeren Sigma D6429) besiyeri içinde %10'luk ısı ile inaktive edilmiş Fetal dana serumu FBS (Biochrom S0115) ve 100 U/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin (Biochrom A2213) eklenerek T75 hücre kültür kaplarında hücre yoğunluğu mililitrede 1×10^6 ulaşana kadar 37°de %5 CO₂ 'li, %95 nemlendirilmiş etüv içerisinde inkübe edildi. Ti6Al4V örnekler üzerine 2ml besiyer içinde 24 kuyucuklu plakalarda militredeki hücre yoğunluğu 5×10^4 olacak şekilde ekim yapıldı. Daha sonra örnekler 48 saatlik inkübasyona (%95 nem, %5 CO₂ içeren 37°C doku kültürü etüvü) bırakıldı.

MTT analizi

Hücre proliferasyonu için MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetra-zolium salt) test kiti (Sigma, St Louis, MO, USA) kullanıldı. 48 saat inkübasyon sonucunda kuyucukta 0.5 mg/ml (DMEM hazırlanmış) MTT solüsyonu kuyucuklara eklendi. Daha sonra hücreler MTT solüsyonu

Titanyum Üzerinde HGF-1'in Fiksasyon Yöntemleri

içerisinde 2-4 saatlik inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda MTT solüsyonu ortamdan uzaklaştırılıp oluşan formazan kristalleri üzerine 100 µl isopropil alkol (0.04 M Hidroklorik asit (HCl) eklendi. Örnekler formazan kristallerinin çözünmesi için oda ısısında karanlıkta 1-2 saat bekletildi. Süre sonunda örnekler plaklarda çözünmüş olan formazan kristallerini içeren solüsyon alınıp Elisa okuyucuda (Biotek Epoch, Germany) 570 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kontrol grubu herhangi bir malzeme ile temas etmeyen hücreler ile temsil edildi. Spektrofotometrik veriler %100 olarak kabul edilen kontrol grubunun yüzdeleri olarak ifade edildi.

Fiksasyon İşlemleri

Örnekler SEM görüntülemesi ve İmmüno Floresan mikroskopunda değerlendirilmek için 2 gruba ayrıldı. (Tablo I). Her bir fiksasyon süresi için iki örnek seçilerek belirtilen şekilde fiksasyon süreci başlatıldı.

Tablo I. Çalışmada SEM ve İmmüno Floresan görüntüleme öncesi uygulanan fiksatifler ve süreleri

Fiksatif adı	Süre	Grup adı
Gluteraldehit	30 dakika	GA30
	45 dakika	GA45
	60 dakika	GA60
Formaldehit	6 saat	FA6
	12 saat	FA12
	24saat	FA24
Paraformaldehit	2 saat	PFA2
	20 dakika	PFA20

Gluteraldehit fiksatifli kullanılan örnekler üç kez PBS ile yıkandıktan sonra %4 lük gluteraldehit ile GrupGA30 30 dakika¹⁵, GrupGA45 45 dakika, GrupGa60 60 dakika oda ısısında inkübe edildi. Süre sonunda iki kez PBS ile yıkanıp %40-50-60-70-80-90-95 alkol serisinden (5'er dakika) geçirildi. Kuruması sağlanarak +4 °C' de saklandı.

Formaldehit fiksatifli kullanılan örnekler üç kez PBS ile yıkandıktan sonra %4 lük formaldehit ile GrupFA6, 6 saat, GrupFA12 12 saat ve GrupFA24¹⁶ 24 saat oda ısısında inkübe edildi. Süre sonunda iki kez PBS ile yıkanıp %30-40-50-60-70-80-90-99 alkol serisinden (5'er dakika) geçirildi. Kuruması sağlanarak +4 °C' de saklandı.

Paraformaldehit fiksatifli kullanılan örnekler üç kez PBS ile yıkandıktan sonra %4 lük paraformaldehit ile GrupPFA2 2 saat¹⁸, GrupPFA20 20 dakika oda ısısında⁶ inkübe edildi. Süre sonunda iki kez PBS ile yıkanıp %20-30-40-50-60-70-80-90-99 alkol serisinden (5'er dakika) geçirildi. Kuruması sağlanarak +4 °C' de saklandı.

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi

SEM görüntülemesi için boş ve fiksasyon işlemleri uygulanan örnekler 5nm AuPd kaplanarak 500 ve 5000 büyütmede SEM cihazında incelendi (Zeiss LS-10, Germany). Her örnekten 3 fotomikrograf (1 tane merkezden ve 2 tane rastgele periferik alandan) 500 büyütmede seçildi. Görüntü boyutu kalibre edildikten sonra hücresiz örnekteki alan % total yüzey alanı olarak ifade edildi. Her mikrogram kodlanarak hücrelerin kaplanmış oldukları alan Image J-NIH (Bethesda, USA) programı ile değerlendirildi¹⁷.

Floresan boyama

İmmüno Floresan görüntüleme için belirlenen örnekler hücre membran geçirgenliğini artırmak için, %0.5'lik Triton X-100 (Sigma) çözeltisinde +4 °C'de 20 dak bekletildi. Triton X-100 çözeltisi uzaklaştırılıp PBS ile yıkama yapıldıktan sonra üzerine bloklayıcı solüsyonu (%3 Bovine serum albumin, %10 rabbit serum) dökülüp 1 saat bekletildi. Bloklayıcı sonrasında Alexa Flour 488 Phalloidin (1:200) çözeltisi eklenerek 1 saat karanlıkta inkübe edildi. Hücreler floresan uyumlu kapatma medyumunu (Abcam) ile kapatıldı, floresan mikroskopu altında görüntüledi ve floresan mikroskopu kamerası aracılığıyla fotoğraflandırdı (Olympus BX53, Japan).

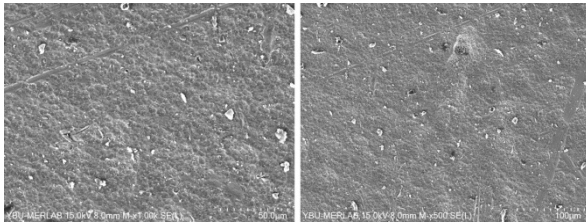
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism programı kullanıldı. MTT 24 ve 48 saatte elde edilen spektrofotometrik ölçüm sonuçları, student's t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Hücrelerin örnek yüzeylerinde kapladıkları temas alan ölçümlerinde fiksasyon solüsyonlarına göre saatler arası farklılıkların değerlendirilmesinde iki gruba ait örnekler Student's t-testi ile karşılaştırıldı. İki veya daha fazla grup birbiri ile karşılaştırılırken "Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)" testi ve "Turkey" yardımcı testi kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık değeri p <0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

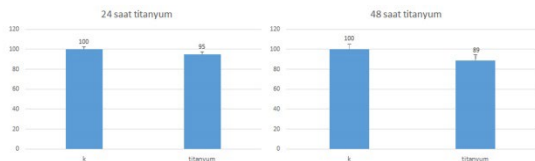
Disk örneklerin yüzey pürüzlülüğü Ra=0.27 ±0.03 µm olarak kaydedilmiştir. Ti6Al4V örneklerin hücre ekilmeden önceki SEM görüntüleri Şekil 1'de sunulmuştur. MTT analizinde 24 saat sonucunda disk örnekler üzerindeki HGF-1 hücre canlılık oranı kontrole göre %95 ve 48 saatte %89 olarak ölçülmüştür. İki sürede de kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Şekil 2). SEM değerlendirmelerinde elde edilen mikrogramlardan hücrelerin temas alanları ölçümünde GA30 grubunun %70,43 ±0.03, GA45 grubunun %58,91 ±7,2, GA60 grubunun %65,73±9,13; FA6 grubunun, %69,39 ± 13,2, FA12 grubunun %95,83 ±0,1 FA24 grubunun %58,83 ±1.11; PFA20 grubunun %67,33 ±9,3 ve PFA120 grubunun ise %77,41 ±2,43

HGF-1 ile kaplandığı tespit edildi. Hücrelerin disk yüzeylerinde kapladıkları temas alanları bakımından aynı fiksasyon solüsyonlarına göre farklı sürelerin etkisi; GA ile fiksasyon sonucu GA30 ile GA45, GA45 ile GA60 ve GA30 ile GA60 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). FA ile fiksasyon sonucunda, FA6 ile FA12, FA6 ile FA24 ve FA12 ile FA24 gruplararası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). PFA ile fiksasyon sonucu PFA20 ile PFA120 değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 3). SEM görüntülerinde HGF-1 hücre morfolojileri değerlendirildiğinde, her üç GA grubunda birbiriyle benzer olacak şekilde, yüzeyde hücrelerin uzamış, disk yüzeylerinde kısmi olarak belli alanlarda titanyum yüzeylerinden daha yüksek öbelenmiş, belirgin çekirdek görüntüsü gösterdikleri tespit edilmiştir. Tüm gruplarda Ti6Al6V yüzeylerinde yer yer boşlukların olduğu ve benzer yayılım gösterdiği gözlemlenmiştir. En geniş alana ulaşmış HGF-1 görüntüsünü GA30 grubunun verdiği görülmektedir. FA fiksasyonu sonucu tüm gruplarda HGF-1'lerin disk yüzeyinde iğsi şekilli ve homojen yayılım gösterdikleri gözlemlenmiştir. Bunlar içerisinde en yüksek yayılım oranını FA12 göstermiştir. Paraformaldehit gruplarında SEM değerlendirmesinde, birbirleriyle benzer olmak üzere hücrelerin uzun yapıda ve üst üste konumlandığı, belirgin çekirdek görüntüsünün gluteraldehit ve formaldehit gruplarına nazaran daha düzensiz büyüklükte heterojen olduğu tespit edilmiştir (Şekil 6A). Fiksasyon süresinin paraformaldehit için hücre morfoloji bazında bir değişiklik meydana getirmediği görülmüştür. SEM değerlendirmesi için FA12 tüm solüsyon ve süreler içerisinde en iyi hücre morfolojisi görüntüsünün ve en iyi hücre yayılımının gözlemlendiği grup olmuştur.



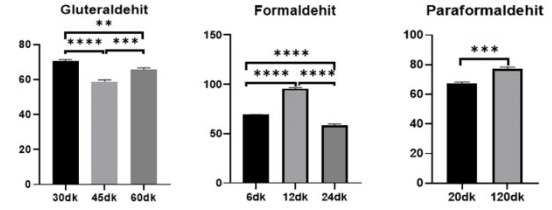
Şekil 1:

Ti6Al4V örneklerin boş SEM görüntüleri ($\times 1000$ ve $\times 500$ büyütme)



Şekil 2:

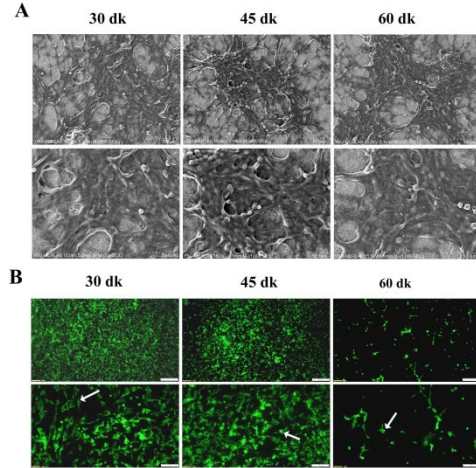
HGF-1 MTT sonuçlarının kontrole göre istatistiksel olarak değerlendirilmesi (24 ve 48 saat) ($p>0.05$)



Şekil 3:

HGF-1 hücrelerinin disk yüzeyine kapladıkları alanların fiksasyon solüsyonu ve süreye göre değerlendirilmesi. İstatistiki değerlendirme iki gruba ait örneklerin karşılaştırılmasında, Student's t-testi yöntemi; iki veya daha fazla grup birbiri ile karşılaştırılmasında "Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)" testi ve "Tukey" yardımcı testi ile yapılmıştır. ($\pm SS, n=3$) $p^* < 0.05$ aynı fiksasyon solüsyonlarında farklı sürelerin etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel farklılıkları gösterir.

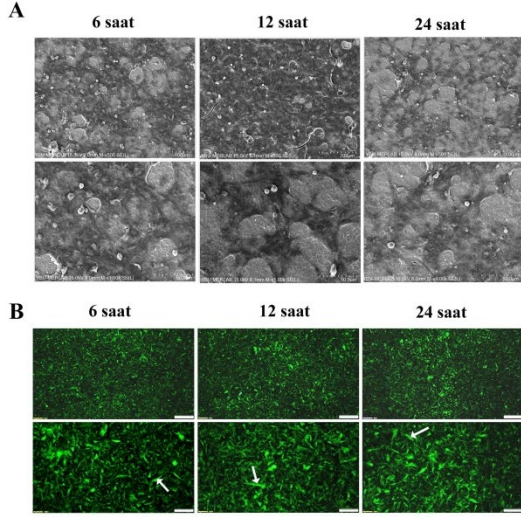
İmmunofloresan mikroskopundan elde edilen görüntüler incelendiğinde her üç (gluteraldehit, formaldehit, paraformaldehit) gruptaki hücrelerde de aktin filamentlerinin yoğunlukları benzer seviyelerde görülmektedir. Bununla birlikte paraformaldehit grubunda titanyum yüzeydeki hücre gövdelerinin diğer fiksatif gruplarına göre daha belirgin, yaygın iğsi ve uzamış oldukları tespit edilmiştir. Bu grubun hücrelerinin daha iyi yayılmış ve daha büyük yüzey alanlarına sahip olduğu izlenmiştir. Her iki GrupPA2 ve GrupPA20 paraformaldehit grubunda, floresan görüntülerinin benzer olduğu tespit edilmiştir (Şekil 6B).



Şekil 4:

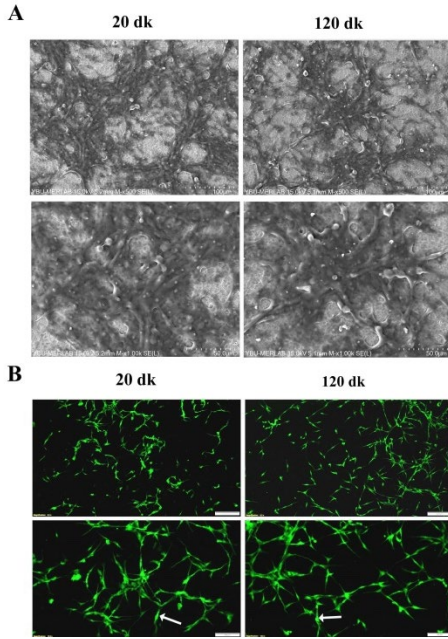
A) 30, 45 ve 60 dakika GA solüsyonu ile fiksasyon sonrası HGF-1'lerin $\times 500$ ve $\times 1000$ büyütmede SEM görüntüleri. Her üç sürede de Ti6Al4V yüzeyleri yer yer kaplanamamıştır. HGF-1 belirgin çekirdeklere sahiptir. Hücreler uzamış ve üst üste öbelenmiş şekilde bulunmaktadır; B) 30, 45 ve 60 dakika GA solüsyonu ile fiksasyon sonrası immunofloresan görüntüleri, Bar; A: 50 μm , 100 μm . B: 200 μm , 100 μm

Titanyum Üzerinde HGF-1'in Fiksasyon Yöntemleri



Şekil 5:

A) 6, 12 ve 24 saat FA solusyonu ile fiksasyon sonrası HGF-1'lerin x500 ve x1000 büyütmede SEM görüntüleri. Ti6Al4V yüzeylerinin homojen kaplandığı, hücrelerin iğsi uzamış şekilde az katmanlı yaygın yayılım gösterdiği görülmektedir. FA12 tamamen HGF-1 ile kaplanmıştır. B) 6, 12 ve 24 saat FA solusyonu ile fiksasyon sonrası HGF-1'lerin immunofloresan görüntüleri, Bar; A: 50 µm, 100 µm. B: 200 µm, 100 µm



Şekil 6:

A) 20 ve 120 dakika PFA solusyonu ile fiksasyon sonrası HGF-1'lerin x500 ve x1000 büyütmede SEM görüntüleri. Ti6Al4V yüzeylerinin yer yer kaplanmadığı, hücrelerin belirgin çekirdeklere sahip olduğu, hücrelerin uzun yapıda ve öbeklenerek üst üste konumlandıkları görülmektedir. B) 20 ve 120 dakika PFA solusyonu ile fiksasyon sonrası HGF-1'lerin immunofloresan görüntüleri, Bar; A: 50 µm, 100 µm. B: 200 µm, 100 µm

Gluteraldehit ile fikse edilmiş GA30 ve GA45 gruplarında hücrelerin uzun yapıda ve üst üste konumlandığı gözlenirken, GA60 grubunda hücre sayısında azalma ve morfolojisinde farklılıklar izlenmiştir. GA30 ve GA45 gruplarının hücreleri daha fazla çıkıntıya ve hücreler arası etkileşime sahipken, GA60 grubunda bu özellikler izlenilememiştir (Şekil 4B).

Formaldehit ile fikse edilmiş GrupFA6, GrupFA12 ve GrupFA24'daki hücrelerin geniş temas alanı ile hücre gövde sınırlarının paraformaldehit ve gluteraldehit gruplarına göre daha belirsiz olduğu gözlenmiştir. Bu grubun hücrelerinin çıkıntıları ve hücreler arası etkileşimi diğer iki fiksatif grubu kadar net izlenilememiştir (Şekil 5B). Her üç GrupFA6, GrupFA12 ve GrupFA24'teki immunofloresan görüntülerinin benzer olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

İnsan gingival fibroblast hücrelerinin mikroskopik olarak görüntülenebilmesi için en kritik safhalardan olan fiksasyon prosedürü için literatürde farklı solüsyon ve fiksasyon süreleri uygulandığı görülmektedir. Bu çalışmada, titanyum üzerine ekilen HGF-1 hücrelerinin 48 saat sonundaki proliferasyonlarının SEM ve İmmünofloresan ile mikroskopik görüntülenmesi öncesinde fiksasyon solüsyonlarının ve sürelerinin neden olduğu değişim incelendi. Bu amaçla gluteraldehit, formaldehit ve paraformaldehit solüsyonları literatüre uygun süreler ve yüzdelerde hücrelere uygulandı. Günümüzde yaygın kullanılan fiksasyon solüsyonları, aldehit grubu (Gluteraldehit, formaldehit, paraformaldehit) solüsyonlardır.¹¹⁻¹³ Bunlardan gluteraldehit karbonhidratlar, proteinler ve enzimlerin çoğunu fikse edebilmektedir.¹³ Bu solüsyon ile fiksasyondan sonra örneklerin tamponlarda büzüşmeden uzun bir süre muhafaza edilebildiği bilinmektedir. Gluteraldehit lipitleri iyi fikse edememe ve bunlarla tespit edilmiş örneklerin boyalarını yeterince alamama gibi dezavantajlara sahiptir. Bu yüzden aldehitle fiksasyondan sonra OsO₄'le postfiksasyon önerilmektedir.¹³ Araştırmacılar, formaldehitin gluteraldehitten daha küçük moleküle sahip olması sebebiyle doku ve biyolojik moleküllere daha kolay penetre olabildiğini belirtmiştir.^{11,13} Bu çalışmada hücrelerin örnek yüzeylerinde kapladıkları temas alanları yüzde oran olarak değerlendirildiğinde, %95,83 ile en yüksek değeri FA12 grubu göstermiştir. Her üç fiksasyon solüsyonu ile fikse edilmiş HGF-1 hücrelerinin temas alanları ölçümlerinde fiksasyon sürelerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.05). Thavarajah ve ark., fiksasyonda kullanılan formaldehit solüsyonunun düşük moleküler ağırlığa sahip olmasından ötürü hücrelerden çok çabuk penetre olduğunu ancak

fiksasyon için gerekli sürenin uzun olduğunu, rutin uygulamada 25°C'de 24 saatte veya 37°C'de 18 saatte uygun fiksasyonun gerçekleşebildiğini belirtmişlerdir.¹¹ Bu durum hücre fiksasyon yapılan doku veya hücrenin tipine, fiksasyon solüsyonunun Ph'sına, uygulama hızı ve şekline, miktarına, osmolaritesine, kimyasal özelliklerine göre değişiklik göstermektedir.¹⁸ Çalışmamızda, tüm inkübasyonlar oda ısısında gerçekleştirilmiş olup, aynı tip formaldehit solüsyonunun farklı süreler ile uygulanması sonucunda hücrelerin morfolojik özelliklerinin benzer olduğu ancak hücrelerin yüzeyde kapladıkları alanların istatistiksel olarak farklı oldukları tespit edildi.

Al Shehadat ve arkadaşları, amniyotik membranları formaldehit veya gluteraldehit fiksasyon solüsyonları ile fikse ederek kıyasladıkları SEM çalışmasında, formaldehit ile fikse edilen hücrelerin daha uygun morfolojide SEM görüntüsü sonucu verdiğini belirtmiştir.¹⁹ Bu sonuç kullanılan hücre hattı farklı olmasına rağmen bizim çalışmamızla uyum göstermektedir. Bu çalışmada, gluteraldehit ve paraformaldehit solüsyonları ile fiksasyon, süreye bağlı olmaksızın hücre morfolojilerinde benzerlik gösterirken, en uygun hücre morfolojisi SEM görüntüleri formaldehit solüsyonu ile fikse edilen gruplarda elde edildi.

Farklı yüzey pürüzlülük değerlerine sahip titanyum örnekler üzerine uygulanan insan gingival hücrelerinin 48 saat canlılık sonucu görüntülenmesi için 2 saat süre ile %4'lük paraformaldehit fiksasyonu uygulanıp SEM ile değerlendirildiği bir çalışmada, hücrelerin titanyum yüzeyine uygun yayılım gösterdiği, pürüzlülüğün fazla olduğu örneklerde daha fazla tutulum gerçekleştiği bildirilmiştir.²⁰ Bahsedilen çalışmanın SEM görüntüleriyle çalışmamızın paraformaldehit grupları değerlendirildiğinde, fiksasyon işlemindeki farklılıkla beraber, hücrelerin titanyum yüzeyinde yayılım gösterdiği ancak bizim çalışmamızda kullanılan titanyumun yüzey pürüzlülük ortalamasının çok daha düşük olması sebebiyle (Ra: 0.27 ±0.03 µm) yayılımın farklı olduğu gözlenmiştir. Belirli hücre ve dokuların fiksasyon metodlarını değerlendiren araştırmacılar fiksasyon yönteminde her tipe uygun tek bir yöntem olmadığı, bazı fiksatiflerin belirli hücre bileşenlerini korumada diğerlerinden daha etkili olduğunu belirtmektedir.²¹ Bizim sonuçlarımıza göre FA12 grubuTi6Al4V yüzeyine ekilen HGF-1 için 48 saat sonucunda SEM görüntüsü elde etmede en uygun fiksasyon yöntemi olduğu önerilmektedir. Diğer yöntemler başarısız bulunmuştur. İmmunofloresan görüntülerinde paraformaldehit fiksasyonu ile elde edilen gruplarda ise diğer fiksasyon gruplarına göre morfolojik olarak hücre şekilleri ve uzantıları daha belirgin gözlenmiştir.

Daha ileri çalışmalar dış hekimliğinde spesifik kullanılan hücre çeşitlerinin fiksasyon yöntemleri için uygun oran, solüsyon ve süre gibi parametreleri

kapsayan veriler sunarak multidisipliner konularda çalışan araştırmacılar için yol gösterici olmalıdır. Fiksasyon işlemi sonrası hücreler kullanılan fiksasyon solüsyonunun cinsi, hacmi, yüzdesi, uygulanma süresi gibi birçok parametreden etkilenebilmektedir.¹⁸ Bu in vitro çalışmanın sınırları dahilinde de, altlık malzeme olarak Ti6Al4V yüzeyine ekilen HGF-1 hücrelerinde, farklı fiksasyon solüsyonları ve uygulama sürelerinin hücrelerin morfolojik ve proliferasyon özelliklerini etkilediği gözlenmiştir.

Çalışmanın limitasyonları, tek tip altlık malzeme, tek tip hücre ile fiksasyonların etkinliklerinin değerlendirilmiş olmasıdır. Ortam ısısı ve nem parametreleri değerlendirilmemiştir. Sonraki çalışmalarda hücrelerin ileri mikroskobik morfolojik değerlendirmesi, farklı fiksatif karışımlarının ve post-fiksasyon işlemlerinin de kıyaslanması amaçlanmaktadır. Araştırmacılara, başarılı hücre görüntüsü elde edilebilmesi için ön çalışma ile fiksasyon protokolünün kesinleştirilmesi önerilmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Bu çalışmada hazır hücre hattı kullanıldığı için etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Yazarların bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Garza-Ramos MA, Estupiñan-Lopez FH, Gaona-Tiburcio C, et al. Electrochemical behavior of Ti6Al4V alloy used in dental implants immersed in *Streptococcus gordonii* and *Fusobacterium nucleatum* solutions. *Materials* 2020; 13(18): 4185.
2. Kalyoncuoğlu UT, Yılmaz B, Güngör S, et al. Evaluation of the chitosan-coating effectiveness on a dental titanium alloy in terms of microbial and fibroblastic attachment and the effect of aging. *Mater Technol* 2015; 49(6):925-931.
3. Atsuta I, Ayukawa Y, Kondo R, et al. Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation. *J Pros Res* 2016; 60(1):3-11.
4. Pandoleon P, Bakopoulou A, Papadopoulou L, Koidis P. Evaluation of the biological behaviour of various dental implant abutment materials on attachment and viability of human gingival fibroblasts. *Dent Mater* 2019; 35(7):1053-1063.
5. Zhang C, Zhou L, Quian S, J et al. Improved response of human gingival fibroblasts to titanium coated with micro-/nano-structures tantalum. *Int J Impl Dent* 2021; 36(7):1-12.
6. Grenade C, Pauw-Gillet MC, Gailly P, et al. Biocompatibility of polymer-infiltrated-ceramic-network (PICN) materials with Human Gingival Fibroblasts (HGFs). *Dent Mat* 2016; 32(9):1152-1164.
7. Wisse E, Braet F, Duimel H, et al. Fixation methods for electron microscopy of human and other liver. *World J Gastroenterol* 2010; 16(23):2851-2866.

Titanyum Üzerinde HGF-1'in Fiksasyon Yöntemleri

8. Pansani TN, Basso FG, Souza IR, Hebling J, Costa CAS. Characterization of titanium surface coated with wpidermal growth factor and its effect on human gingival fibroblasts. *Arch Oral Bio* 2019; 102:48-54.
9. Chao Y, Zhang T. Optimization of fixation methods for observation of bacterial cell morphology and surface ultrastructures by atomic force microscopy. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 92(2):381-392.
10. Kashi AM, Tahermanesh K, Chaichian S, Joghataei MT, Moradi F. How to prepare biological samples and live tissues for Scanning Electron Microscopy (SEM). *Galen Med J* 2014; 3(2):63-80.
11. Thavarajah R, Mudimbaimannar VK, Elizabeth J, Rao UK, Ranganathan K. Chemical and physical basics of routine formaldehyde fixation. *J of Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(3):400-405.
12. Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S. Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. *Am J Path* 2002; 161(6):1961-1971.
13. Kiernan JA. Formaldehyde, formalin, paraformaldehyde and glutaraldehyde: What they are and what they do. *Micros Today* 2000; 8(1):8-12.
14. Goding J. *Monoclonal Antibodies Principles and practices*. Third edition. Melbourne: Elsevier Ltd. eBook ISBN: 9780080536958
15. Guida L, Oliva A, Basile MA, Giordano M, Natri L. Human gingival fibroblast functions are stimulated by oxidized nano-structured titanium surfaces. *J Dent* 2013(10); 41:900-9007.
16. Rausch MA, Shokoohi-Tabrasi H, Wehner C, et al. Impact of implant surface material and microscale roughness on the initial attachment and proliferation of primary human gingival fibroblasts. *Biology* 2021(5); 10:1-14.
17. Martinez MAF, Balderrama IF, Karam PSBH, et al. Surface roughness of titanium disks influences the adhesion, proliferation and differentiation of osteogenetic properties derived from human. *Int J Impl Dent* 2020(6);46.
18. Eltoun I, Fredenburgh J, Grizzle WE. *Advanced Concepts in Fixation: 1. Effects of Fixation on Immunohistochemistry, Reversibility of Fixation and Recovery of Proteins, Nucleic Acids, and other Molecules from Fixed and Processed Tissues. 2. Developmental methods of fixation.* *J Histotech* 2013; 24:201-210.
19. Al Shehadat S, Gorduysus MO, Hamid SSA, et al. Optimization of scanning electron microscope technique for amniotic membrane investigation: A preliminary study. *Eur J Dent* 2018; 12(4):574-578.
20. Lee SW, Kim SY, Rhyu IC, et al. Influence of microgroove dimension on cell behavior of human gingival fibroblasts cultured on titanium substrata. *Clin Oral Impl Res* 2009(1); 20:56-66.
21. Hobro A. Smith NI. An evaluation of fixation methods: Spatial and compositional cellular changes observed by Raman imaging. *Vibr Spect* 2017; 91:31-45.

2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Başvuran Pelvik Fraktür Tanısı Alan Hastaların Analizi

Burçin AYDIN¹, Şahin ASLAN², Vahide Aslıhan DURAK², Hakan ÇELEBİ³

¹ T.C Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi Acil Servisi, Bursa.

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

³ Samsun Çarşamba Devlet Hastanesi Acil Servisi, Samsun.

ÖZET

Pelvis travmaları travmayı oluşturan mekanizma ve enerjiye bağlı olarak mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan travmalardır. Eşlik eden organ yaralanmaları, travmanın şiddeti, kafa travması, koagülopati, ileri yaş, kanama varlığı mortaliteyi arttıran nedenlerdir. Çalışmamızın amacı acil servislerde sık görülen ve çok ciddi sonuçlara yol açan pelvis fraktürlerinin demografik özelliklerini, morbidite ve mortaliteye etki eden faktörleri saptamaktır. Çalışmamızda 01.01.2011-01.01.2021 tarihleri arasında Acil Servise başvuran hastalardan travmaya bağlı pelvis kırığı olan 18 yaş üstü olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, pelvis kırığı ve Tile sınıflamasına göre tipi, eşlik eden patolojiler, acil serviste yapılan işlemler, sonlanım şekli, hastanede yatış süresi, mortalite, yatışında uygulanan tedavi şekli kayıt altına alınmıştır. Yaş gruplarına göre Tile sınıflamasının dağılımına bakıldığında ise 18-30 yaş grubunda en sık Tip 3 kırıklar görülürken, 70 yaş ve üzerinde ise Tip 2 kırıklar görülmektedir. Travma mekanizmasına göre Tile sınıflamasının dağılımı incelendiğinde, tüm gruplarda en sık Tip 2 kırıklar olduğu ve düşme ile başvuran hastalarda bu oranın en yüksek olduğu görülmektedir. Sonuç olarak pelvis kırıkları ile yaş, ek hastalık, travmanın enerji düzeyi ile ilişkisinin tespiti, hastalarda gelişebilen ek yaralanmaların ve bu yaralanmalara bağlı gelişebilecek komplikasyonların anlaşılmasında fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pelvis fraktürü. Tile sınıflaması. Travma.

The Analysis of Pelvic Fractures in Emergency Department Between 2011-2021

ABSTRACT

Pelvic fractures are traumas with high mortality and morbidity rates due to the trauma mechanism and energy. Concomitant organ injuries, severity of trauma, head trauma, coagulopathy, advanced age and presence of bleeding are factors that increase mortality. The aim of our study is to determine the demographic characteristics of pelvic fractures and the factors affecting mortality and morbidity. In our study, the patients who applied to the emergency department between 01.01.2011-01.01.2021 and aged 18 years and above with trauma-related pelvic fractures were included in the study. The patients' name-surname, admission number, age, gender, additional diseases, pelvic fracture and type, accompanying pathologies, procedures performed in the emergency department, outcome, length of hospital stay, mortality, type of treatment applied during hospitalization were recorded. Due to the distribution of Tile classification according to age groups, Type 3 fractures are most common in the 18-30 age group, while Type 2 fractures are seen in the age group of 70 and above. When the distribution of Tile classification according to the trauma mechanism is examined, it is seen that Type 2 fractures are the most common in all groups and this rate is highest in patients presenting with a fall. In conclusion, the determination of the relationship between pelvic fractures with age, comorbid disease, energy level of the trauma will contribute in understanding the additional injuries that may develop in patients and the complications that may develop due to these injuries.

Keywords: Pelvic fracture. Tile classification. Trauma.

Geliş Tarihi: 04.Ağustos.2022

Kabul Tarihi: 22.Şubat.2023

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

Yazarların ORCID Bilgileri:

Burçin AYDIN: 0000-0002-0299-3259

Şahin ASLAN: 0000-0001-7327-4342

Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862

Hakan ÇELEBİ: 0000-0002-4377-2639

Pelvis fraktürleri mortalite ve morbiditesi yüksek olan, sebep olan travmanın enerjinin yüksekliğine bağlı olarak genitoüriner, gastrointestinal, toraks ve kranial patolojilerin de eşlik edebildiği travmalar olup yaklaşık %60 oranında trafik kazaları sonucu gerçekleşmektedir¹.

Pelvis kemik yapısı posteriorde sakroiliak eklemler, anteriorde simfizis pubis sayesinde eklemlenmiş iki innominat kemik ve sakrumdan oluşmaktadır. Major kemik yapıları ise ilium, iskium ve pubistir². Pelvik fraktür şüphesi olan hastalarda fizik muayenede, travma alanında hematoma ciltte abrazyon alt ekstremiteelerde hareketlerde azalmalar

değerlendirilmelidir. Eşlik eden organ yaralanmaları, travmanın şiddeti, kafa travması, koagülopati, ileri yaş, kanama varlığı mortaliteyi arttıran nedenler olup eşlik eden diğer sistemlere olan hemoraji sıklıkla kemik periostundan ve kapiller damarlardan sızarak retroperitonda oluşmaktadır³. Ürolojik yaralanmalar ise erkeklerde daha sık izlenirken idrar volümünde azalma meatusta hemoraji, prostat bezinin yüksek yerleşimli olması, foley sonda takılarak sistografi çekimini gerektirmektedir. Buna ek olarak dalak, karaciğer rüptürü, rektum ve anüs perforasyonları oluşabilir⁴. Tanıda fizik muayene ve radyolojik görüntüleme direkt grafi, rektal tuşe, bilgisayarlı tomografi ve sigmoidoskopi kullanılabilir¹. Bilgisayarlı tomografi pelvik halkanın posterior parçasının değerlendirilmesinde ve minör kırıkların saptanmasında direkt grafiye göre üstünlük sağlar^{2,3}. Tile sınıflamasına göre pelvis kırıkları stabil (Tip A), parsiyel stabil (Tip B) ve instabil (Tip C) olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Daha sonra stabilite ön plana çıkarılarak bu sınıflamaya alt gruplar eklenmiştir (Tablo I)⁵.

Tablo I. Tile sınıflaması

Tip A: Stabil pelvik halka yaralanmaları A1 : Innominate kemik avülsiyonları A2: Stabil iliak kanat kırığı ya da stabil minimal ayrılmış pelvik halka kırığı A3: Sakrum ve koksiks transvers kırığı
Tip B: Parsiyel stabil yaralanmalar (rotasyanel instabil, vertikal stabil) B1 : Open book tipi yaralanmalar B2 : Lateral kompresyon yaralanması B3 : İki taraflı tip B yaralanmaları
Tip C: İnstabil yaralanmalar (rotasyanel ve vertikal instabil) C1 : Tek taraflı C2 : İki taraflı bir taraf tip B, bir taraf tip C C3 : İki taraflı tip C yaralanmalar

Tedavideki amaç; yapısal deformitelerin düzeltilmesi ekstremite hareketlerinin geri dönüşünün sağlanmasıdır. Pelvik bandaj uygulaması hemorajiye bağlı genel durumu bozulan vakalarda pelvisteki hacmi azaltıp kısa süreli bir düzleme sağlayabilen hızlı bir uygulamadır¹. External fiksasyon uygulanması kırığı stabil hale getirip hematoma gelişmesine neden olup ve pelvisteki kanamayı azalttığından düşük basınçlı hemorajileri kontrol altına alabildiklerinden hastalar erken mobilize olurlar ve buna bağlı tromboembolik olayların sıklığını da azaltır⁶.

Çalışmamızın amacı acil servislerde son derece sık görülen ve çok ciddi sonuçlara yol açan pelvis fraktürlerinin demografik özelliklerini, morbidite ve mortaliteye etki eden faktörleri saptamak olup sonuçlarının ülkemiz travma verilerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararıyla 20.10.2021 tarih, 2021-15/5 karar numarasıyla onaylanmış olup 01.01.2011-0101.20121 tarihleri arasında Acil Servise başvuran hastalardan travmaya bağlı pelvis kırığı olan 18 yaş üstü olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ad-soyad, protokol numarası, yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, pelvis kırığı tipi, eşlik eden patolojiler, acil serviste yapılan işlemler, sonlanım şekli, hastanede yatış süresi, mortalite, yatışında uygulanan tedavi şekli kayıt altına alınmıştır.

Biyostatistiksel analiz

Çalışmamızdaki kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede “Ki-kare” ve “Fisher’s exact” testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) 0,05 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalık göre dağılımı Tablo II’de görülmektedir. Buna göre hastaların kişisel özelliklerinin genel tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Buna göre; hastaların %58,9’u erkek olduğu; çoğunluğunun (%29,9’u) “31-50 yaş aralığında” olduğu; %46,7’sinin ek hastalığı bulunduğu görülmüştür. Komorbid hastalık olarak en sık hipertansiyon (%33) eşlik ederken, bu hasta grubunun çoğunlukla dış merkeze sevk olduğu (%32,4) görülmekte ve beraberinde malignite olan grupta ise en sık hastane içi yatışların olduğu (%73,3) saptanmıştır.

Tile sınıflamasına göre pelvik kırıkların dağılımı, yaş grubu, cinsiyet, ek organ/ sistem patolojisi varlığı, travma mekanizması ise Tablo III’de görülmektedir. Buna göre bakıldığında; “Yaş” ile “Pelvis kırığı sınıflaması” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,030$). 70 yaş üzerinde en sık Tip B pelvis fraktürü izlenirken 18-30 yaş grubunda ise en sık Tip C pelvis fraktürü görülmektedir. Benzer şekilde; “Cinsiyet” ile “Pelvis kırığı sınıflaması” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p=0,001$). Buna göre; “Pelvis kırığı sınıflaması”, “Cinsiyete göre” farklılık göstermiş ve kadınlarda daha fazla tip B erkeklerde ise tip C pelvis fraktürleri izlenmiştir. Buna karşın; “Ek hastalık varlığı ve Travma mekanizması” ile “Pelvis kırığı sınıflaması” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tüm gruplarda toplamda en sık travma mekanizması düşme olarak görülmektedir. Travma mekanizmasına göre hasta sonlanım şekline bakıldığında ise; düşme (%74,6) ve araç içi trafik kazası (%49,5) ile gelen grupta en sık hastaneye yatışların yapıldığını saptadık.

Acil Serviste Pelvik Fraktür Hastaları

Tile sınıflamasının alt tiplerine baktığımızda TipA1 sınıfında hiç hastaya rastlamadık. 31-50 ve 51-70 yaş grubu aralıklarında en sık TipB2, 71 yaş üzeri hasta grubunda ise TipA2 ve TipB2 sınıfında hastaların yoğunlukta olduğunu görmekteyiz. Cinsiyete göre baktığımızda hem erkek hem de kadın cinsiyet grubunda en sık TipB2 fraktürü görülmektedir. Tüm fraktürlere baktığımızda en sık travma mekanizmasının kendi seviyesinden düşme olduğunu söylemiştik. Düşme ile gelen hastalarda %38,6 oran ile en sık tipB2 fraktürü görülmektedir. Cerrahi ihtiyacı olan grup %36,4 oranla en fazla TipC2 ve tipC3 olarak görülmektedir (Tablo IV).

Tablo II. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalığına göre dağılımı

		n	%
Yaş grubu	18-30 yaş	18	%16,8
	31-50 yaş	32	%29,9
	51-70 yaş	31	%29
	71 ve üstü	26	%24,3
Cinsiyet	Erkek	63	%58,9
	Kadın	44	%41,1
Ek Hastalık	Yok	57	%53,3
	Var	50	%46,7
Ek hastalığı	Diyabetes Mellitus	17	%18,7
	Hipertansiyon	33	%36,3
	Koroner arter hastalığı	12	%13,2
	Malignite	7	%7,7
	Nörolojik hastalıklar	4	%4,4
	Diğer	18	%19,8

Tablo III. Pelvis kırığı tipi ile hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve travma mekanizması arasındaki ilişkisi

		Tile Sınıflaması						p
		Tip A		Tip B		Tip C		
		n	%	n	%	n	%	
Yaş grubu	18-30 yaş	1	5,6	8	44,4	9	50,0	,030
	31-50 yaş	4	12,5	18	56,3	10	31,3	
	51-70 yaş	0	0,0	16	51,6	15	48,4	
	71 ve üstü	2	7,7	21	80,8	3	11,5	
Cinsiyet	Erkek	3	4,8	28	44,4	32	50,8	,001
	Kadın	4	9,1	35	79,5	5	11,4	
Ek Hastalık	Yok	5	8,8	29	50,9	23	40,4	,180
	Var	2	4,0	34	68,0	14	28,0	
Travma Mekanizması	ADTK	1	14,3	4	57,1	2	28,6	,879
	AİTK	0	0	16	64	9	36	
	Düşme	4	9,1	24	54,5	16	36,4	
	Motosiklet kazası	0	0	3	60	2	40,0	
	Sıkışma olan kaza	0	0,0	6	75	2	25	
	Yüksekten düşme	2	11,1	10	55,6	6	33,3	

Tablo IV. Tile sınıflaması alt tiplerine göre hasta özellikleri

		Tile Sınıflaması Alt Tipleri															
		TipA2		TipA3		TipB1		TipB2		TipB3		TipC1		TipC2		TipC3	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Yaş grubu	18-30 yaş	2	11,1	0	0,0	0	0,0	6	33,3	0	0,0	3	16,7	5	27,8	2	11,1
	31-50 yaş	3	9,4	2	6,3	0	0,0	15	46,9	2	6,3	3	9,4	3	9,4	4	12,5
	51-70 yaş	4	12,9	0	0,0	1	3,2	10	32,3	3	9,7	8	25,8	1	3,2	4	12,9
	71 ve üstü	10	38,5	1	3,8	0	0,0	10	38,5	2	7,7	2	7,7	1	3,8	0	0,0
Cinsiyet	E	4	6,3	1	1,6	1	1,6	22	34,9	4	6,3	14	22,2	10	15,9	7	11,1
	K	15	34,1	2	4,5	0	0,0	19	43,2	3	6,8	2	4,5	0	0,0	3	6,8
Ek Hastalık	Yok	7	12,3	2	3,5	1	1,8	19	33,3	5	8,8	8	14,0	8	14,0	7	12,3
	Var	12	24,0	1	2,0	0	0,0	22	44,0	2	4,0	8	16,0	2	4,0	3	6,0
Travma Mekanizması	Kendi düşme	7	15,9	3	6,8	0	0,0	17	38,6	3	6,8	6	13,6	4	9,1	4	9,1
	Yüksekten Düşme	4	22,2	0	0,0	0	0,0	6	33,3	1	5,6	3	16,7	2	11,1	2	11,1
	Sıkışma	4	50,0	0	0,0	0	0,0	2	25,0	0	0,0	2	25,0	0	0,0	0	0,0
	AİTK	3	12,0	0	0,0	0	0,0	10	40,0	3	12,0	4	16,0	2	8,0	3	12,0
	ADTK	1	14,3	0	0,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0	1	14,3	2	28,6	0	0,0
	Motosiklet	0	0,0	0	0,0	1	20,0	3	60,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Sonlanma Şekli	Dm sevk	4	14,8	1	3,7	0	0,0	9	33,3	0	0,0	7	25,9	3	11,1	3	11,1
	Ex	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Taburcu	4	28,6	2	14,3	0	0,0	7	50,0	0	0,0	1	7,1	0	0,0	0	0,0
	Tedavi ret	5	31,3	0	0,0	0	0,0	9	56,3	0	0,0	1	6,3	1	6,3	0	0,0
	Yatış	4	15,4	0	0,0	0	0,0	9	34,6	2	7,7	6	23,1	2	7,7	3	11,5
	Yb sevk	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	40,0	0	0,0	2	40,0	1	20,0
Mortalite	Yb yatış	2	11,8	0	0,0	0	0,0	7	41,2	2	11,8	1	5,9	2	11,8	3	17,6
	Ex	0	0,0	0	0,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0
Opere-Konservatif Tedavi	Taburcu	4	11,8	0	0,0	0	0,0	13	38,2	2	5,9	6	17,6	3	8,8	6	17,6
	Konservatif	3	11,5	0	0,0	0	0,0	11	42,3	4	15,4	6	23,1	0	0,0	2	7,7
Pelvis ile geliş patol	Opere	1	9,1	0	0,0	0	0,0	2	18,2	0	0,0	0	0,0	4	36,4	4	36,4
	0	13	29,5	2	4,5	0	0,0	18	40,9	2	4,5	9	20,5	0	0,0	0	0,0
Abdomen	1	2	7,1	1	3,6	0	0,0	8	28,6	2	7,1	3	10,7	7	25,0	5	17,9
Toraks	2	2	9,1	0	0,0	1	4,5	9	40,9	4	18,2	0	0,0	4	18,2	2	9,1
Kranial	3	1	7,7	0	0,0	0	0,0	5	38,5	2	15,4	1	7,7	2	15,4	2	15,4
Üriner	4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	57,1	0	0,0	1	7,1	2	14,3	3	21,4
Extremite	5	2	14,3	0	0,0	0	0,0	4	28,6	1	7,1	3	21,4	2	14,3	2	14,3
Vertebra	6	4	12,5	0	0,0	0	0,0	14	43,8	2	6,3	1	3,1	5	15,6	6	18,8

Tartışma ve Sonuç

Pelvis kırıkları yüksek enerjili travmalar sonucu gelişen genellikle yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili yaralanmalardır. Pelvis kırıklarının tek başına ciddi sonuçları olabileceği gibi beraberinde gelişen yaralanmalar da prognozu ve tedaviyi ciddi şekilde etkilemektedir. Pelvis kırıkları ile yaş, ek hastalık, travmanın enerji düzeyi ile ilişkisini tespiti hastalarda gelişebilen ek yaralanmaların ve bu yaralanmalara bağlı gelişebilecek komplikasyonların anlaşılmasında fayda sağlayacaktır.

Literatürde yer alan çalışmalarda erkek cinsiyette pelvis fraktürü görülme oranı daha sık olarak bildirilmekte olup çalışmamızın bu açıdan literatür ile uyumlu olduğu söylenebilmektedir⁷⁻⁹.

Çalışmamızda erkek hastalarda Tile sınıflamasına göre tip C pelvis kırıkları insidansı daha fazladır. Benzer şekilde Rollman ve ark tarafından yapılan çalışmada tip A kırıklar kadınlarda tip B ve C kırıkların insidansı ise erkeklerde fazla bulunmuştur¹⁰. Hamilton ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ileri yaş ve ek hastalıkların varlığının ciddi pelvis kırıklarıyla beraberliğinin insidansının yüksek olduğu görülmüş ancak cinsiyetlere göre anlamlı farklılık saptanmamıştır¹¹. Erkeklerin çalışma hayatında nispeten tehlikeli işlerde çalışıyor olmaları ve araç sürücüsü olarak daha fazla yer almalarının bu farklılıkta rol oynadığı düşünülebilmektedir.

Yaş grubu olarak incelediğimizde pelvis fraktürlerinin 31-50 yaş grubunda en fazla olduğu görülmektedir. İncagnoli ve ark tarafından yapılan çalışmada 65 yaş ve üstünde olmanın pelvis kırık insidansını arttırdığı görülmüştür¹². Melhem ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise benzer şekilde yaşla birlikte pelvis kırık insidansının arttığı gösterilmiştir¹³. Literatür ile olan bu uyumsuzluğu çalışmayı yapmış olduğumuz hastanenin sanayi bölgesinde olması ve genç işçi sınıfının iş kazası ile ilk başvuru yaptığı hastane olmasına bağlı olabileceği söylenebilir.

Travma mekanizması olarak bakıldığında çalışmamızda en sık; düşme ve araç içi trafik kazasının yer aldığı görülmektedir. Literatürde yer alan İncagnoli ve ark tarafından yapılan çalışmada hayati risk taşıyan pelvis kırıklarının trafik kazaları ve yüksekten düşmeye bağlı olarak fazla olduğu tespit edilmiştir¹². Barzilay ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise trafik kazaların bağlı pelvik kırık insidansının fazla olduğu görülmektedir¹⁴.

Literatürde yer alan çalışmalarda travma mekanizması olarak en sık motorlu taşıt kazaları yer almakta olup bizim çalışmamızda düşme en sık yer almakta ve bu açıdan farklılık görülmektedir^{14,15}. Bu durumu da hastanemizin ağır sanayi bölgesine yakınlığı ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızda komorbid hastalığın eşlik ettiği grupta ve özellikle malignite olan pelvis kırıklarında hastaneye yatış insidansını artırdığı bulunmuştur. Harrison ve ark tarafından yapılan çalışmada komorbiditenin hastanede yatış gerekliliğini ve tedavi şeklini etkilediği görülmektedir¹⁶. Bu durum bölgemizdeki en kapsamlı onkoloji merkezi olduğundan malignite takipli hastaların travma sonucunda başvurdukları ilk merkez olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda yüksekten düşme sonucu gelişen pelvis kırıklarında klinik ve yoğun bakım yatış insidansı daha fazla olduğu görülmektedir. Benzer şekilde Toimela ve ark. tarafından yapılan çalışmada intihar girişimleri sonrası yüksekten düşen vakalarda hastane yatış gerekliliğinin daha fazla olduğu ve yatış süresinin uzun olduğu görülmüştür¹⁷.

Sonuç olarak çalışmamız, tek merkezde yürütülmesinden ve hasta dosyalarında verilerin eksik girilmesinden dolayı çeşitli kısıtlılıklar içermekte ancak ülkemiz travma verilerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu alanda yapılacak çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalar ile pelvis fraktürlerinde morbidite ve mortalitede rol oynayan faktörlere karşı önlem alınması ve hasta sağlığının artırılması hedeflenmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 20.10.2021
Karar No: 2021-15/5

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- 1- Kınık H. Pelvis kırıkları ve tedavisi. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Dergisi 2008;7:40-50.
- 2- Grene WB, Ehrlich MG, Trafton PG. Pelvis anatomy. In: Netter FH, Greene WB, Aaron RK, Bluman ER (eds). Netter's Orthopaedics. 1st edition. 2006. 339-43.
- 3- Star AJ, Malekzadeh AS. Fractures of the Pelvic Ring. In: Buchholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM (eds). Rockwood & Green's Fractures in Adults. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1585-663.
- 4- Routt ML, Simonian PT, Defalco AJ, et al. Internal fixation in pelvic fractures and primary repairs of associated genitourinary disruptions: a team approach. J Trauma 1996;40(5):784-90.
- 5- Tile M. Fractures of the pelvis and acetabulum. Ed 2. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
- 6- Tang P, Meredick R, Prayson M, Gruen G. External fixation of pelvis. Tech Orthop 2002;17(2):228-38.

Acil Serviste Pelvik Fraktür Hastaları

- 7- Petrisor BA, Bhandari M. Injuries to the pelvic ring: Incidence, classification, associated injuries and mortality rates. *Current Orthopaedics* 2005; 19: 327-333.
- 8- Demetriades D, Karaiskakis M, Velmahos GC, et al. Pelvic fractures in pediatric and adult trauma patients: are they different injuries? *J Trauma* 2003; 54: 1146-1151.
- 9- Inabe K, Sharkey PW, Stephen DVJ, Redelmeier DA, Brenneman FD. The increasing incidence of severe pelvic injury in the motor vehicle collisions. *Injury* 2004; 35: 759-765.
- 10- Rollmann MF, Herath SC, Kirchhoff F, et al. Pelvic ring fractures in the elderly now and then - a pelvic registry study. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;71:83-8.
- 11- Hamilton CB, Harnett JD, Stone NC, Furey AJ. Morbidity and mortality following pelvic fractures in an older Atlantic Canadian cohort. *Can J Surg* 2019;62(4):270-4.
- 12- Incagnoli P, Puidupin A, Ausset S, et al. Early management of severe pelvic injury first 24 hours. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38(2):199-207.
- 13- Melhem E, Riouallon G, Habboubi K, et al. Epidemiology of pelvic and acetabular fractures in France. *Orthop Traumatol Surg Res* 2020;106(5):831-9
- 14- Barzilay Y, Liebergall M, Safran O, Khoury A, Mosheiff R. Pelvic fractures in a level I trauma center: a test case for the efficacy of the evolving trauma system in Israel. *Isr Med Assoc J* 2005;7(10):619-2
- 15- Gurevitz S, Bender B, Tytiun Y, et al. The role of pelvic fractures in the course of treatment and outcome of trauma patients. *IMAJ* 2005; 7: 623-626.
- 16- Harrison A, Ordas-Bayon A, Chimutengwende-Gordon M, et al. Factors associated with mortality in older patients sustaining pelvic or acetabular fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2021;10:100
- 17- Toimela J, Brinck T, Handolin L. Evolution of high-energy pelvic trauma in southern Finland: a 12-year experience from a tertiary trauma centre. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47(2):541-6.

Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

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

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

ÖZET

Sistemik sklerozis (SS)'te iskemik dijital ülser (DÜ) gelişimi riski yüksektir. SS'a ikincil gelişen DÜ tedavisinde endotelin reseptör antagonisti olan bosentan kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda SS tanılı hastalarda görülen, tedavi yönetimi zor olan DÜ tedavisinde bosentan kullanan hastaların uzun dönem verilerini sunarak, klinisyenlerin bosentan kullanımı sonucu karşılaşılabilecekleri yan etkiler ve yönetimiyle ilgili farkındalık oluşturmayı amaçladık. Bosentan tedavisi sırasında gelişen en sık yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, öksürük, nefes darlığı, senkop, flushing, karaciğer enzim yüksekliği ve çarpıntıdır. Çalışmamızda bosentanın güvenlik verileri yan etkiler üzerinden değerlendirilerek incelendi. Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'ü (%96) kadın olup, medyan yaş 54 yıl, hastalık ortalama takip süresi 15.16±9.01 yıldır. Hastaların tamamı DÜ tedavisi için en az bir vazodilatör ilaç kullanmıştı. Tüm hastaların kalsiyum kanal blokeri ve pentoksifilin kullanımı, 23 (%92) hastanın iloprost, 11 (%44) hastanın ise sildenafil ve/veya tadalafil kullanımı vardı. Bosentan kullanırken takip süresince ilaç kullanımına bağlı olmayan sebeplerden exitus olan beş (%20) hasta vardı. Bu beş hastanın takipleri süresince yan etki gözlenmedi. Beş hastada ise farklı nedenlerle ilaç kesildi. Biri gebelik nedeniyle, diğeri ise kendini kötü hissettiğini söylediğinden kendi isteğiyle ilaç kesildi. Üç hastanın birinde çarpıntı, birinde baş ağrısı ve diğeri ise aminotransferaz yüksekliği nedeniyle ilaç kesildi. Bosentan kullanımı DÜ gelişimini tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında azaltabilmektedir. Bosentanı kullanırken bir klinisyen için güvenlik açısından en önemli nokta gelişebilecek yan etkiler ve bunların yönetimidir. Çalışmamızda baş ağrısı, aminotransferaz yüksekliği ve çarpıntı görülen birer hasta vardı. Bu çalışmayla klinisyenlerin zor ve zahmetli bir tedavi yönetimi gerektiren dijital ülserler için bosentan kullanımında yan etkiler açısından daha dikkatli davranmaları gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik sklerozis. Bosentan. Dijital ülser. Yan etki.

Retrospective Analysis of Patients with Systemic Sclerosis Using Bosentan for Digital Ulcer: A Ten-Year Single Center Experience

ABSTRACT

The risk of ischemic digital ulcer (DU) development is high in systemic sclerosis (SS). The use of bosentan, an endothelin receptor antagonist, is recommended in the treatment of DU secondary to SS. In our study, we aimed to raise awareness of clinicians about the side effects that clinicians may encounter as a result of bosentan use and its management by presenting long-term data of patients who used bosentan in the treatment of DU, which is difficult to manage in patients with SS. The most common side effects that develop during bosentan treatment are headache, dizziness, cough, dyspnea, syncope, flushing, elevated liver enzymes and palpitations. In our study, safety data of bosentan were analyzed by evaluating side effects. Of the 25 patients included in the study, 24 (96%) were female, the median age was 54 years and the mean follow-up period was 15.16±9.01 years. All patients had used at least one vasodilator drug for the treatment of DU. All patients used calcium channel blockers and pentoxifylline, 23 (92%) patients used iloprost and 11 (44%) patients used sildenafil and/or tadalafil. There were five (20%) patients who died during follow-up while on bosentan for reasons not related to drug use. No side effects were observed in these five patients during follow-up. In five patients, the drug was discontinued for different reasons. One of them was discontinued because of pregnancy and the other one was discontinued voluntarily because she said she felt unwell. In three patients, the drug was discontinued because of palpitations in one, headache in one and elevated aminotransferase in the other. The use of bosentan may reduce the development of DU when used alone or in combination with other drugs. The most important point for a clinician in terms of safety while using bosentan is the side effects that may develop and their management. In our study, there was one patient with headache, aminotransferase elevation and palpitations. This study emphasizes that clinicians should be more careful in terms of side effects when using bosentan for digital ulcers that require difficult and laborious treatment management.

Keywords: Systemic sclerosis. Bosentan, Digital ulcer. Side effect.

Geliş Tarihi: 02.Aralık.2022
Kabul Tarihi: 22.Şubat.2023

Dr. Ali EKİN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0536 520 57 72
E-posta Adresi: aliek49@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Sistemik sklerozis (SS) vasküler intimal hiperplazi, endotelial disfonksiyon ve okluziv vaskülopati gibi patolojik özellikler ile organ fibrozislerinin görüldüğü kronik otoimmün bir konnektif doku hastalığıdır. Önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen SS'a sekonder vasküler hastalık, organ disfonksiyonuna neden olabilir¹. SS tanılı hastalarda iskemik dijital ülser gelişimi riski yüksektir. Yaklaşık %35- %60 hastada dijital ülser (DÜ) gelişimi görülür²⁻⁵. Genel olarak, DÜ'lerin bulunması, daha kötü bir hastalık seyri ile ilişkilidir. DÜ'lerin erken oluşumu, yaygın hastalığı olan hastalarda ve anti-Scl-70 pozitif olan hastalarda daha sık görülür⁶. Başvuru sırasında iskemik DÜ öyküsünün olması, kardiyovasküler morbidite ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir⁷. DÜ'ler, kronik yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarına, oto-ampütasyona ve fonksiyonel kısıtlılıklara bağlı psikolojik ve sosyal sorunlara neden olur⁸.

SS'a sekonder gelişen DÜ tedavisinde topikal vazodilatör ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, PGE1/ Prostaglandin preparatları, antiplatelet ajanlar, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve antitrombin ajanlar kullanılabilir. Bosentan dual endotelin reseptör antagonisti olup hem pulmoner arteriyel hipertansiyon hem de yeni DÜ oluşumunun engellenmesinde kullanılmaktadır^{9,10}. Avrupa Romatoloji Cemiyeti özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve/veya iloprost tedavisine rağmen DÜ gelişen hastalarda yeni DÜ gelişimini önlemek için bosentan kullanımını önermektedir¹¹. Bosentan tedavisi sırasında gelişen en sık yan etkiler baş ağrısı ve baş dönmesi olmakla birlikte, öksürük, nefes darlığı, senkop, flushing, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve çarpıntı görülebilen diğer yan etkilerdir^{12,13}. Çalışmamızda SS tanılı hastalarda görülen, tedavi yönetimi zor ve zahmetli olan DÜ tedavisinde bosentan kullanan hastaların uzun dönem verilerini sunarak, klinisyenlerin bosentan kullanımı sonucu karşılaşılabilecekleri yan etkiler ve yönetimiyle ilgili farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 2012 Ocak- 2022 Aralık tarihleri arasında takipli olan, 2013 American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) kriterlerine uygun sistemik skleroz tanısı verifiye edilmiş ve DÜ nedeniyle bosentan kullanan 25 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri; hastalık paterni, organ ve/ veya sistem tutulumları, komorbid hastalık varlığı, malignite öyküsü, immunsupresif (azatiopürin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, rituximab) ilaç kullanımı, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

(metotrexat, hidroklorokin, sulfasalazin) kullanımı, vazodilatör tedavi (iloprost, kalsiyum kanal blokerleri, sildenafil/tadalafil, pentoksifilin) kullanımı, bosentan kullanım süresi gibi klinik özellikleri ve anti nükleer antikor (ANA), Scl-70 antikor, sentromer-B antikor, SS-A, Ro-52, n RNP/Sm, PML/Scl gibi laboratuvar özellikleri ile bosentan kullanımına bağlı gelişen ilaç yan etkileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız için Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.11.2022 tarih ve 2022-18/45 numaralı onay alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışma sonuçları SPSS 28.0.0.0 (190) (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) kullanılarak, Shapiro- Wilk ve Kolmogorov-Smirnov ile dağılım türü hesaplandıktan sonra, değişkenlerin dağılımına göre minimum, maksimum, medyan, ortalama, standart sapma ve yüzdelik değerler hesaplanarak tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'ü (%96) kadın olup, medyan yaş 54 yıl, hastalık ortalama takip süresi 15.16± 9.01 yıldır. On üç (%52) hastada diffüz hastalık paterni vardı. Hastaların 18 (%72)'inde akciğer (AC), 17 (%68)'sinde gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu vardı. Bir hastada ise kardiyak tutulum vardı. Eşlik eden en az bir komorbiditesi olan 18 (%72) hasta olup, en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT)'du. Üç (%12) hastada pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vardı. Takiplerinde malignite tanısı alan iki hasta vardı. Bir hastaya küçük hücreli dışı AC kanseri, diğer hastada ise AC marjinal zon lenfoma tanısı kondu. Hastaların altısı (%24) aktif sigara kullanmaktaydı.

ANA pozitifliği olan 24 (%96), anti-Scl70 pozitifliği olan 14 (%56), sentromer B pozitifliği olan 7 (%28) hasta vardı. İmmünesupresif ilaçlar grubundan azatiopürin (AZA), Mikofenolat mofetil (MMF), Siklofosfamid (CyC), rituximab (RTX) kullanımı değerlendirildiğinde; AZA kullanan 13 (%52), MMF kullanan 14 (%56), CyC kullanan 16 (%64) ve RTX alan 3 (%12) hasta vardı. Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç kullanan hasta dağılımı değerlendirildiğinde; hidroklorokin (HCQ) kullanan 23 (%92), metotrexat (MTX) kullanan 16 (%64), sulfasalazin kullanan 2 (%8) hasta vardı. Hastaların tamamı DÜ tedavisi için en az bir vazodilatör ilaç kullanmıştı. Tüm hastaların kalsiyum kanal blokeri (KKB) ve pentoksifilin kullanımı, 23 (%92) hastanın iloprost, 11 (%44) hastanın ise sildenafil ve/veya tadalafil kullanımı vardı.

Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan

Tablo I. Sistemik sklerozis tanımlı dijital ülseri olan ve bosentan kullanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=25).

Bulgular	Değer
Yaş, Medyan (P ₂₅ , P ₇₅)	54 (38, 65,5)
Cinsiyet, Kadın/ Erkek, n (%)	24/ 1, (96/4)
Sigara kullanımı, n (%)	6 (24)
Hastalık süresi, Ort.±Std.Sap. (Med.) (yıl)	15,16±9,01 (12)
Hastalık paterni , Diffüz/Sınırlı, n (%)	13/12 (52/48)
AC tutulumu, n (%)	18 (72)
GIS tutulumu, n (%)	17 (68)
Kardiyak tutulum, n (%)	1 (4)
Komorbidite varlığı, n (%)	18 (72)
DM, n (%)	4 (16)
HT, n (%)	18 (72)
KOAH, n (%)	4 (16)
Astım, n (%)	3 (12)
KKY, n (%)	5 (20)
KAH, n (%)	3 (12)
PAH, n (%)	3 (12)
Malignite öyküsü, n (%)	2 (8)
KHDACa	1 (4)
AC Marjinal Zon Lenfoma	1 (4)
ANA pozitifliği, n (%)	24 (96)
Scl-70 pozitifliği, n (%)	14 (56)
Sentromer B pozitifliği, n (%)	7 (28)
SS-A, n (%)	6 (26.0)
Ro-52, n (%)	4 (17.3)
n RNP/Sm, n (%)	2 (8.6)
PML/Scl, n (%)	1 (4.3)
İmmünesupresif ilaç kullanımı, n (%)	20 (80)
AZA, n (%)	13 (52)
MMF, n (%)	14 (56)
CyC, n (%)	16 (64)
RTX, n (%)	3 (12)
HMEİ kullanımı, n (%)	24 (96)
HCQ, n (%)	23 (92)
MTX, n (%)	16 (64)
Sulfasalazin, n (%)	2 (8)
Vazodilatör tedavi kullanımı, n (%)	25 (100)
KKB, n (%)	25 (100)
İloprost, n (%)	23 (92)
Sildenafil/Tadalafil, n (%)	11 (44)
Pentoxifilin, n (%)	25 (100)
Bosentan kullanım süresi, Ort.±Std.Sap. (Med.)(Ay)	52,28±37,59 (45)
Bosentan devamı, n (%)	15 (60)
Bosentan kesme nedeni (n=10)	
Ölüm, n (%)	5 (50)
Çarpıntı, n (%)	1 (10)
KCFT yüksekliği	1 (10)
Baş ağrısı, n (%)	1 (10)
Gebelik, n (%)	1 (10)
Kendi isteği (Kötü hissetme), n(%)	1 (10)

Ort.:Ortalama, Std.Sap.: Standart Sapma, Med.:Median, AC:Akciğer, GIS:Gastrointestinal, DM:Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, PAH: Periferik Arter Hastalığı, KHDACa: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, AC: Akciğer, AZA: Azatiopürin, MMF: Mikofenolat Mofetil, CyC: Siklofosfamid, RTX: Ritüximab, HMEİ: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, HCQ:Hidroksiklorokin, MTX:Metotrexate, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, KCFT:Karaciğer Fonksiyon Testleri, SS:Sistemik sklerozis

Hastalara bosentan başlangıcı öncelikle 125 mg/gün olup, tüm hastalarda ilk ayda 250 mg/gün dozuna çıkıldı. Bosentan kullanırken takip süresince ilaç dışı nedenlerle exitus olan beş (%20) hasta vardı. Bu beş hastanın takipleri süresince yan etki gözlenmedi. Takipteki kalan 20 hastanın birinde gebelik nedeniyle, diğer bir hastada ise kendini kötü hissettiğini söyleyerek kendi isteğiyle ilaç kesildi. Üç hastada ise gelişen yan etkiler nedeniyle ilaç kesildi. Bunlardan bir hastada çarpıntı, bir hastada baş ağrısı, diğer hastada ise karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle ilaç kesildi. Çarpıntı nedeniyle ilacı kesilen hastanın scl-70 antikor pozitifliği olup, limitli skleroderma ile takipli idi. Baş ağrısı nedeniyle ilacı kesilen scl-70 pozitifliği olan diffüz skleroderma ile takipli hastanın bosentan kesilince baş ağrısının gerilediği gözlemlendiğinden, ilaca sekonder bir baş ağrısı olarak değerlendirilerek ilaca devam edilmedi. Karaciğer enzim yüksekliği olan hasta diffüz skleroderma ile takipli olup ANA, scl-70 ve sentromer- B antikorları negatifti. Bu hastada ilacı kesmeden önce 2x62.5 mg/ gün dozuna geçilmesi uygun görüldü. Enzim düzeylerinde bir miktar düşüş yaşansa da en az dört kat karaciğer enzim yüksekliği devam edince hastanın ilacı kesildi ve takiplerde enzim düzeyleri normale döndü. Hastaların sosyo demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, ilaç yan etkileri ve diğer özellikler Tablo I'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Dijital ülser, SS tanımlı hastalarda önemli bir morbidite nedeni olup, tedavide kullanılan bosentan endotelin A ve B reseptörlerini kompetitif antagonize eder¹⁴. Çalışmamızda DÜ nedeniyle bosentan kullanan hastalar incelenerek, bosentan kullanımıyla gelişen yan etkiler ve bunların yönetimleri konusunda veriler sunulmuştur. Özellikle baş ağrısı, çarpıntı ve aminotransferaz yüksekliği gözlenmiş olup, tedavi yönetiminin zor ve zahmetli olduğu DÜ tedavisinde gelişen yan etkilerin kontrol altında tutulmasının önemi vurgulanmıştır.

Randomize çift kör plasebo kontrollü RAPIDS-1 ve RAPIDS-2 çalışmalarında, bosentanın DÜ önleme ve iyileşme üzerindeki etkinliğini değerlendirerek, başlangıçta en az bir aktif DÜ olan veya DÜ öyküsü bulunan SS tanımlı 310 hasta değerlendirilmişti. Çalışmalarda dört hafta boyunca günde iki kez 62,5 mg başlanan bosentan dozu, sonrasında 2x125 mg/gün'e çıkmış olup, bosentan, her iki çalışmada da yeni DÜ gelişimini önemli ölçüde azaltmıştı¹⁰. EULAR özellikle yeni DÜ gelişimini engellemek için bosentan kullanımını tavsiye etmektedir¹⁵.

Çalışmamızdaki tüm hastalar 2x125 mg/gün dozunda bosentan kullanmaktaydı. Diffüz tutulumlu SS tanımlı 13 (%52) hasta vardı. RAPIDS-2 çalışmasında diffüz tutulum %40 oranında¹⁰, başka bir çok merkezli

prospektif DÜ'ü bulunan SS tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmada diffüz tutulum %68 oranında gözlenmişti¹⁶. Çalışmamızda anti Scl-70 pozitif %56, anti-sentromer-B pozitif %28 hasta vardı. SS tanılı hastalardan DÜ nedeniyle bosentan kullanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada scl-70 antikor pozitifliği %47,6, sentromer-B pozitifliği %6,6 bulunmuştur¹⁷.

Çalışmamızda, SS ile takipli 25 hastanın beşi takip süresince farklı nedenlerle exitus olup, kalan 20 hastadan biri gebelik nedeniyle, biri kendi isteğiyle ilacı kesmişti. Üç hastada ise baş ağrısı, çarpıntı ve karaciğer enzim yüksekliği görülmesi nedeniyle bosentan sonlandırılmıştı. Karaciğer enzimlerinde yükseklik olan hastanın tedavisine bir süre ara verilip, ilaca tekrar doz titrasyonu ile başlanmasına rağmen, tekrar aminotransferaz yüksekliği olduğundan ilaca devam edilemedi. Çarpıntısı olan hasta ile baş ağrısı olan hastanın ilacı kestikten sonra şikayetleri gerilediğinden tekrar bosentan başlanmadı.

Bosentan'ın karaciğer enzimleri üzerine olan etkisi ilk 26 haftada doza bağlı ve kademeli olarak artış şeklinde görülebilir. Bu yan etkinin mekanizması tam bilinmemekle beraber kısmen hepatositlerden safra tuzlarının eliminasyonunun yarışmalı inhibisyonu bu etkiye neden olabilir¹⁸. Avrupa'da bosentan alan hastaların %79'unu temsil eden 4.994 hastanın dahil edildiği post-marketing surveyans çalışmasında aminotransferaz seviyeleri, birkaç gün ile dokuz hafta içinde, kendiliğinden veya doz azaltımıyla veya ilacın kesilmesiyle tedavi öncesi seviyelere (sekel olmadan) dönmüştü¹⁹. Bizim hastamızda ilacın alınmasından iki hafta sonra bakılan aminotransferaz seviyeleri altı katına kadar yükselmişti. Doz azaltımı yapıldıktan iki hafta sonraki aminotransferaz seviyeleri yaklaşık dört katı kadar yüksek kalmaya devam edince ilaç kesildi.

RAPIDS-2 çalışmasında aminotransferazlarda yükselme plasebo kolunda %2,2, bosentan kolunda %12,5 oranında görülürken; baş ağrısı plasebo kolunda %12,2 (n=90), bosentan kolunda % 9,4 (n=96) oranında görüldü¹⁰. Çalışmamızda bir hastada (%4) baş ağrısı, bir hastada (%4) aminotransferaz yüksekliği, bir hastada (%4) ise çarpıntı şikayeti vardı. Japonya'da yapılmış gözlemsel bir çalışmada cilt lezyonları için bosentan kullanan hastalar değerlendirilmiş olup, yan etki değerlendirmesinde transaminaz yüksekliği %18,8, çarpıntı %6,3 oranında gözlenmişti²⁰. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise baş ağrısı %10, toksik hepatit %6,6 oranında gözlenmişti. Aynı çalışmada kendi isteğiyle ilacı bırakan %10 hasta vardı¹⁷. İspanya'da 67 dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların beşinin üç kattan fazla transaminaz yüksekliği olduğu saptanmıştır²¹.

Bosentan kullanımı DÜ gelişimini tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında azaltabilmektedir. Bosentanı kullanırken bir klinisyen

için güvenlik açısından en önemli nokta gelişebilecek yan etkiler ve bunların yönetimidir. Çalışmamızda kısıtlılık olarak hasta sayımız az ve çalışmamız retrospektif olmasına rağmen, SS tanılı hastalarda ciddi bir morbidite nedeni olan DÜ tanısıyla bosentan kullanana hastaların 10 yıl gibi uzun bir süre devam eden takip verilerinin değerlendirilmiş olması çalışmamızı önemli kılmaktadır. Bu çalışmayla klinisyenlerin zor ve zahmetli bir tedavi yönetimi gerektiren dijital ülserler için bosentan kullanımında yan etkiler açısından daha dikkatli davranmaları gerektiği vurgulanmıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 23.11.2022
Karar No: 2022-18/45

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Wigley, F. M. (2009). Vascular disease in scleroderma. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 36(2), 150-175.
2. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., et al. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(6), 754-763.
3. Mawdsley AH. Patient perception of UK scleroderma services – results of an anonymous questionnaire. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1573.
4. Ferri, C., Valentini, G., Cozzi, F., Sebastiani, M., Michelassi, C., La Montagna, G., et al. & Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc. (2002). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*, 81(2), 139-153.
5. Steen, V., Denton, C. P., Pope, J. E., & Matucci-Cerinic, M. (2006). Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48(suppl_3), iii19-iii24.
6. Denton, C. P., Krieg, T., Guillemin, L., Schwierin, B., Rosenberg, D., Silkey, M., et al. (2012). Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(5), 718-721.
7. Mihai, C., Landewé, R., Van Der Heijde, D., Walker, U. A., Constantini, P. I., Gherghe, A. M., et al. (2016). Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(4), 681-686.
8. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34:2423-2430.
9. Korn, J. H., Mayes, M., Matucci Cerinic, M., Rainisio, M., Pope, J., Hachulla, E., et al. & RAPIDS-1 Study Group. (2004).

Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan

- Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis & Rheumatism*, 50(12), 3985-3993.
10. Matucci-Cerinic, M., Denton, C. P., Furst, D. E., Mayes, M. D., Hsu, V. M., Carpentier, P., et al. (2011). Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(1), 32-38.
 11. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., et al. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.
 12. Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galiè, N., Black, C. M., Keogh, A., et al. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 346(12), 896-903.
 13. Castellvi, I., Simeon, C. P., Sarmiento, M., Casademont, J., Corominas, H., & Fonollosa, V. (2020). Effect of bosentan in pulmonary hypertension development in systemic sclerosis patients with digital ulcers. *PLoS one*, 15(12), e0243651.
 14. Hughes, M., & Herrick, A. L. (2017). Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 56(1), 14-25.
 15. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., et al. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.
 16. Hamaguchi, Y., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Ihn, H., Tanaka, S., Asano, Y., et al. (2017). Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *The Journal of Dermatology*, 44(1), 13-17.
 17. Öztaş, M., Özgül, H., & Uğurlu, S. (2020). Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi. *RAED Journal/RAED Dergisi*, 12(2).
 18. European Medicines Agency. Tracleer (bosentan) 62.5 mg film-coated tablets: summary of product characteristics [online]. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tracleer-h-c-401-x-0039-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Accessed 2009 Aug 6]
 19. Humbert, M., Segal, E. S., Kiely, D. G., Carlsen, J., Schwierin, B., & Hoeper, M. M. (2007). Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 30(2), 338-344.
 20. Funachi, M., Kishimoto, K., Shimazu, H., Nagare, Y., Hino, S., Yano, T., & Kinoshita, K. (2009). Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatology international*, 29(7), 769-775.
 21. Ivorra, J. A. R., Simeon, C. P., Sancho, J. J. A., Egurbide, M. V., Castillo, M. J., Lloria, X., et al. (2011). Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *The Journal of Rheumatology*, 38(8), 1631-1635.

Hastaneye Yatırılan COVID 19 (+) Hastaların Laboratuvar Parametreleri ve Prognoza Etki Eden Faktörler: Kesitsel Çalışma

Hayrettin GÖÇMEN¹, Gülçin BÖLÜK², Demet BÜYÜK AKBAŞ³, Nurhan KÖKSAL³, Serap BAYRAKDAR³, Filiz DİNÇER⁴

- ¹ İnegöl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İnegöl, Bursa.
- ² İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İnegöl, Bursa.
- ³ İnegöl Devlet Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Ünitesi, İnegöl, Bursa.
- ⁴ İnegöl Devlet Hastanesi Sağlık Bakım Hizmetleri Birimi, İnegöl, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızda; PCR (+) COVID-19 hastaların yatışta değerlendirilen laboratuvar bulgularının ve sosyo-demografik verilerinin mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 1 Ocak 2020- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında hastanede yatan PCR (+) COVID-19 1250 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Parametrik veriler Student's t-test ile nonparametrik veriler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ise Ki-kare testi kullanıldı ve parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisinin saptanmasında korelasyon analizinden faydalanıldı. Çalışmaya 631'i kadın (%50,5) 619'u erkek (%49,5) toplam 1250 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,7 idi. 1250 hastanın %79,5'i iyileşerek taburcu oldu. Hastaların yatış anında pulse oksimetre ile parmak ucundan ölçülen oksijen saturasyonu (PO₂) ortalaması 93,5 şeklindeydi ve PO₂'nin düşük olması, yaş, ek hastalık sayısı, aşısız olmak, nefes darlığı semptomunun olması mortaliteyi arttırdığı tespit edildi (p<0,001). Laboratuvar parametrelerinden; WBC (Beyaz küre) 10³/µL, Nötrofil 10³/µL, Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP (C reaktif protein), Glukoz mg/dL, Üre mg/dL, Kreatinin mg/dL, AST (Aspartat Aminotransferaz) IU/L, Ferritin ml/ng, Fibrinojen mg/dl, INR (International Normalized Ratio), D-Dimer mg/L ve Protrombin zamanı değerlerinin mortalite ile negatif yönde korele ve anlamlı olduğu, Hb (Hemoglobin) g/dL, Hct (Hematokrit) %, Plt (Platelet) 10³/µL, Lenfosit % ve Lenfosit 10³/µL, Monosit %, Bazofil %, Eozinofil %, Ca (Kalsiyum) mg/dL ile pozitif yönde korele ve anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,001). PCR (+) COVID-19 hastaların ilk başvuru anında ki laboratuvar parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranı, PO₂ değeri, 65 yaş üstü olma ve komorbid hastalıklara sahip olma ve aşısız olmanın prognoz açısından anlamlı prediktif faktörler olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID 19. Mortalite. Biyomarker.

Laboratory Parameters of Hospitalized COVID 19 (+) Patients and Factors Affecting Prognosis: Cross-Sectional Study

ABSTRACT

In our study, it was aimed to evaluate the effect of PCR (+) COVID-19 patients' laboratory findings and sociodemographic data evaluated at hospitalization on mortality. The data of 1250 PCR (+) COVID-19 patients hospitalized between January 1, 2020 and January 1, 2022 were evaluated retrospectively. Parametric data were analyzed with Student's t-test and nonparametric data were analyzed with Mann-Whitney U test. Chi-square test was used in the comparison of categorical variables, and correlation analysis was used to determine the relationship between the parameters. A total of 1250 patients, 631 women (50.5%) and 619 men (49.5%) were included in the study. The mean age of the patients was 63.7. 1250 of patient 79.5% recovered and were discharged. The mean oxygen saturation (PO₂) measured from the fingertips by pulse oximetry at the time of hospitalization was 93.5, and it was determined that low PO₂, age, number of additional diseases, being unvaccinated, and having symptoms of shortness of breath increased mortality (p<0.001). From laboratory parameters; Leukocyte (WBC), Neutrophil, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, CRP (C reaktif protein), Glucose, Urea, Creatinin, AST (Aspartat Aminotransferaz), Ferritin, Fibrinogen, INR (International Normalized Ratio), D-Dimer and Protrombin Time values were positively negatively correlated and significant with mortality, Hb (Hemoglobin), Hct (Hematocrit) %, Plt (Platelet) 10³/µL, Lymphocyte, Monocyte, Basophil, Eosinophil %, Ca (Calcium) mg/dL it was found to be positively correlated and significant with eosinophil, ALT (Aspartate amino transferase) and Ca (p<0.001). It was determined that neutrophil/lymphocyte ratio, PO₂ value, being over 65 years of age, having comorbid diseases and being unvaccinated were significant predictive factors for prognosis among the laboratory parameters of PCR (+) COVID-19 patients at the time of first admission.

Keywords: COVID-19. Mortality. Biomarker.

Geliş Tarihi: 28.Kasım.2022

Kabul Tarihi: 03.Mart.2023

Dr. Hayrettin GÖÇMEN
Sağlık Bakanlığı İnegöl Devlet Hastanesi,
İnegöl, Bursa.
Tel: 0532 274 37 43
E-posta: dr_hayrettin@yahoo.com.au

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hayrettin GÖÇMEN: 0000-0001-8265-6860
Gülçin BÖLÜK: 0000-0003-3587-6910
Demet BÜYÜK AKBAŞ: 0000-0001-9593-4276
Nurhan KÖKSAL: 0000-0002-6285-6117
Serap BAYRAKDAR: 0000-0002-6706-4725
Filiz DİNÇER: 0000-0002-3179-5702

COVID-19 hastalığı ilk kez 31 Aralık 2019 günü Çin'in Wuhan eyaletinde şüpheli pnömoni olgusunun bildirilmesi ile başladı. Çok kısa sürede ve hızla yayılan hastalık, pek çok ülkede aynı anda benzer hastaların görülmesi ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi olarak ilan edildi¹.

COVID-19, insanlarda asemptomatik tablodan, solunum yetmezliği hatta ölüme sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere kadar çeşitli klinik sonuçlara neden olabilmektedir². Hatta bazı hastalarda prognoz hızla bir şekilde kötüleştiği, özellikle ileri yaş grubu hastalarda dispne belirtisi olmadan hipoksemi ve solunum yetmezliği (sessiz hipoksemi) geliştiği görülmektedir^{3,4}. COVID-19'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için hastalığın hafif klinikten, ağır kliniğe ilerlemesinin erken tespiti oldukça önemlidir⁵. Fakat hangi hastaların ağır seyredeceğini, hangi hastaların yoğun bakıma ihtiyacı olacağını önceden kestirmek mümkün değildir. Bununla beraber ileri yaş, komorbid hastalıklar gibi bazı demografik faktörler hastalığın seyrinde predikte edici olabilmektedir⁶. Hastaların Yoğun bakıma transfer ihtiyacının belirlenmesinde ki en önemli kriterler ise; satürasyonda ki düşüş, radyolojik progresyon ve takibinde C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin ve D-dimer değerlerinde artış olmasıdır⁷.

Tam kan sayımı parametreleri, inflamatuvar sürecin göstergesi olarak birçok hastalıkta araştırılmıştır. COVID-19 hastalığında da, tam kan parametreleri prognoz açısından önemli olan biyokimyasal değerler; tanı koymada, etkin tedavinin verilmesinde, kliniklerin etkili kullanımında, başarılı sağaltım gibi önemli süreçler içinde gereklidir^{8,9}. Bu nedenle hastaların laboratuvar parametreleri ve satürasyon değerleri bozulmadan önce progresyon gösterebilecek hastaların daha erken dönemde tahmin edilmesi çok değerlidir.

Çalışmamızda; yatış endikasyonu konan PCR (+) COVID-19 hastalarında, yatışta değerlendirilen laboratuvar bulgularının, kişinin sosyo-demografik ve laboratuvar verilerinin mortaliteye etkisi değerlendirildi ve bunun sonucunda bulunan veriler doğrultusunda öneriler sunuldu.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 1 Ocak 2020- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında, COVID-19 semptomatolojisiyle hastanemiz acil servisine yada pandemi polikliniğine başvuran ve burada yapılan değerlendirilme sonrasında pandemi servislerine veya Pandemi Yoğun Bakımlarına yatırılan PCR (+) COVID-19 1250 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Araştırmanın evrenini 1442 hasta oluşturmakta olup, 18 yaş üstü, COVID-19 PCR (+) olan 1250 hasta ise çalışmaya dâhil edildi. Farklı

bir hastanede COVID-19 nedeni ile yatmakta iken çeşitli nedenlerle pandemi servisi ya da yoğun bakım için hastanemize sevk edilen 16 hasta ve PCR (-) BT uyumlu 176 hasta çalışmadan dışlandı.

Nazal ve faringeal sürüntü numuneleri, COVID-19 polikliniğinde, DSÖ Rehberleri'ne göre toplandı¹⁰. RT-PCR testi COVID-19 için pozitif olup hastaneye yatışı yapılan hastaların yaşı, cinsiyeti, hastanede yatış süresi, ek hastalıkları, yoğun bakıma yatışları, sağ kalımları retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı. Hastaların ilk poliklinik başvurusu sırasında alınan tüm kan tetkik sonuçları değerlendirilmeye alındı. Ayrıca çalışma retrospektif olduğu için bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Araştırmanın verileri SPSS IBM 20,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programına aktararak veri kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için Ortalama ± Standard sapma, ortanca (minimum- maksimum değer) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenip, normal dağılım gösteren (parametrik) veriler Student's t-test ile normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) veriler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ise Ki-kare testi, parametrelerin birbiriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde ise Korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel açıdan p<0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma 2008 Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma için (2011-KAEK-25 2022/04-56) protokol numarası ile Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (Tarih: 06.04.2022) ve Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya; kriterlere uyan 629'i kadın (%50,3) 621'u erkek (%49,7) toplam 1250 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,7±16,8 (19-98) idi. COVID 19 tanısı ile yatırılan 1250 hastanın 256'sı (%20,5) hayatını kaybetmişken, 994 hasta (%79,5) iyileşerek taburcu oldu (Tablo I).

Tablo I'de görüldüğü üzere, katılımcıların; 18-45 yaş arası 7 (%3,2),46-59 yaş grubu arası 24 (%9), 60-74 yaş arası 84 (%21,3), 75-90 yaş arası 126 (%38), 90 yaş üstü 15 (%37,5) hasta yaşamını yitirmiştir. 75-90 yaş arasında kaybedilen hastaların sayısı diğer yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde daha fazladır (p<0,001).

Cinsiyet ve sigara kullanımı ile ölüm riski arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

COVID 19 (+) Hastaların Prognozu

Tablo I. Hastaların Prognozuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik veriler	Prognozu			P
	Taburcu N: 994 (%79,5)	Ölüm N: 256 (%20,5)	Toplam N: 1250 (%100)	
Yaş				
18-45	209 (%96,8)	7 (%3,2)	216 (%17,3)	
46-59	244 (%91)	24 (%9)	268 (21,4)	
60-74	310 (%79,7)	84 (%21,3)	389 (31,5)	<0,001
75-90	206 (%62)	126 (%38)	332 (26,6)	
90 üstü	25 (%62,5)	15(%37,5)	40 (%3,2)	
Yaş Medyan (min.-max.)	60,92 (19,00-97,00)	74,22 (28,00-98,00)	63,65 (19,00-98,00)	<0,001
Cinsiyet				
Kadın	507 (%80,6)	122 (%19,4)	629 (%50,3)	,362
Erkek	487 (%78,4)	134 (21,6)	621 (%49,7)	
Ek Hastalık Durumu				
Var	620 (%74,2)	216 (25,8)	836 (%66,9)	<0,001
Yok	374 (%90,3)	40 (%9,7)	414 (%33,1)	
Ek hastalık sayısı Medyan (min.-max.)	1,10 (0,00-5,00)	1,89 (0,00-5,00)	1,26 (0,00-5,00)	<0,001
Ek Hastalık için Mevcut İlaç Kullanımı				
Var	612 (73,8)	217 (26,2)	829 (%66,3)	<0,001
Yok	382 (%90,7)	39 (%9,3)	421 (%33,7)	
Ek Hastalık için Kullandığı ilaç sayısı Medyan (Min-Max)	1,17 (0,00-7,00)	2,04 (0,00-7,00)	1,35 (0,00-7,00)	<0,001
Sigara Kullanıyor mu?				
Evet	126 (%78,8)	34 (%21,2)	160 (%12,8)	,834
Hayır	868 (%79,6)	222 (%20,4)	1090 (%87,2)	
Beden-Kitle Endeksi (1093) Medyan (Min-Max)	28,69 (4,00-55,00)	28,21 (15,00-49,00)	28,62 (4,00-55,00)	,194

Normal dağılıma uymayan değişkenler için veriler medyan ve interkuartil aralık (Q1-Q3, %25-%75) şeklinde gösterildi.

Kaybedilen hastaların 40 (%9,7)'sinde ek hastalık yoktur. 216 (25,8)'inde ise tabloya eşlik eden ek hastalığı mevcuttur. Ek hastalığa sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır.

Ayrıca, hastaların ek hastalık sayısı ($p<0,001$) ve kullandığı ilaç sayısı ($p<0,001$) yüksek olanların mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede riskli olduğu saptanmıştır.

Hastaların ortalama BKİ $28,62\pm 5,611$ (4-55) bulunmuştur ve prognoz ile arasındaki ilişki anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$).

Tablo II'de özetlendiği gibi; servise yatırılan toplam 988 hastanın 27'si (%2,7) hayatını yitirmiştir. Yoğun bakıma yatırılan 262 hastanın 229'u (%87,4) kaybedilmiştir. Yoğun bakıma yatırılmanın istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,001$) mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca hastane de ortalama yatış süresi $7,84\pm 5,58$ (1-55) olup yatış gün sayısı da mortalite açısından anlamlı çıkmıştır.

Tablo II. Hastaların prognozuna göre klinik durumlarının karşılaştırılması

Klinik durum	Prognoz			p
	Taburcu N: 994 (%79,5)	Ölüm N: 256 (%20,5)	Toplam N: 1250 (%100)	
Yatırıldığı Birim				
Klinik	961 (%97,3)	27 (%2,7)	988 (%79)	<0,001
Yoğun bakım	33 (%12,6)	229 (%87,4)	262 (%21)	
Hastanede kalış süresi Medyan (Min-Max)	7,50 (1,00-30,00)	9,13 (1,00-55,00)	7,84 (1,00-55,00)	<0,001
Aşı durumu				
Aşısız	582 (%82,4)	124 (%17,6)	706 (%56,5)	,009
Eksik aşı	246 (%74,3)	85 (%25,7)	331 (%26,5)	
Tam aşı	166 (%78)	47 (%20)	213 (%17)	
Semptom				
Var	966 (%79,7)	246 (%20,3)	1212 (%97)	,413
Yok	28 (%73,7)	10 (%27,3)	38 (%3)	
*Semptomlar				
Ateş	294 (%87,5)	42 (%12,5)	336 (%26,9)	<0,001
Öksürük	499 (%85,7)	83 (%14,3)	582 (%46,6)	<0,001
Halsizlik	457 (%85,3)	79 (%14,7)	536 (%42,9)	<0,001
Eklem ağrısı	105 (%78,4)	29 (%21,6)	134 (%10,7)	,734
Nefes darlığı	552 (%75,7)	177 (%24,3)	729 (%58,3)	<0,001
Tat-koku kaybı	54 (%87,1)	8 (%12,9)	62 (%5)	,147
Boğaz ağrısı	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%2,5)	,559
Baş ağrısı	23 (%71,9)	9 (%28,1)	32 (%2,6)	,271
Çarpıntı	19 (%61,3)	12 (%38,7)	31 (%2,5)	,021
Diğer	173 (%78,3)	48 (%21,7)	221 (%17,7)	,646
COVID-19 için kullanılan ilaçlar				
Favipiravir	526 (%86,5)	82 (%13,5)	608 (%48,6)	<0,001
Hydroxychloroquine	1 (%100)	0 (%0)	1 (%0,1)	
İlaç kullanmadı	467 (%72,9)	174 (%27,1)	641 (%51,3)	
Yatış oksijeni Medyan (Min-Max)	94,34 (60,00-100,00)	90,13 (40,00-99,00)	93,5 (40,00-100,00)	<0,001

*Hastalarda birden fazla semptom görülmüştür

Normal dağılıma uymayan değişkenler için veriler medyan ve interkuartil aralık (Q1-Q3, %25-%75) şeklinde gösterildi.

Ortalama aşı sayısı $0,89\pm 1,1$ (Min 0 aşı, Max 4 aşı) idi. Ölen toplam 256 hastanın 124'ünün (%17,6) aşısız, 85 (%25,7)'sinin eksik aşı ve 47 (%20)'sinin tam aşı olduğu saptanmıştır. Aşısız olmanın, prognoz açısından ölümü anlamlı düzeyde ($p=0,009$) arttırdığı belirlenmiştir.

Ateş, öksürük ve halsizlik şikâyeti ile başvuranlarda mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,001$), nefes darlığı ile başvuranlarda ise mortalitenin anlamlı derecede ($p<0,001$) yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların COVID-19 için kullandığı ilaçlara bakıldığında, 641 (%51,3) hastanın hiç ilaç kullanmadığı, 608(%48,6) hastanın favipiravir kullandığı ve bunların 82 (%13,5)'inin öldüğü belirlenmiştir.

Hastaların yatıştaki O_2 saturasyonu ortalaması $93,5\pm 4,8$ (Min 40, Max 100) şeklindeydi. Hastanın yatışındaki O_2 saturasyonu ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur.

Tablo III. Hastaların Parsiyel Oksijen Satürasyonunun Laboratuvar Parametreleri ile Korelasyonu

Laboratuvar parametreleri	N: 1250		r	p
	Median (min-max)			
Wbc 10 ³ /µL	14,34 (0,5329)		-0,142	<,001
Hb g/dL	14,36 (1,1430)		0,158	<,001
Hct %	42,67 (0, 4138)		0,042	<,001
Plt 10 ³ /µL	240,81 (0, 5000)		0,041	<,050
Nötrofil Yüzde %	74,89 (3, 887)		-0,161	<,001
Nötrofil Değer 10 ³ µL	6,76 (0, 3)		-0,282	<,001
Nötrofil/Lenfosit	8,58 (0, 160)		-0,179	<,001
Monosit Yüzde %	6,70 (0, 168)		0,112	<,050
Monosit Değer 10 ³ µL	0,61 (0, 36)		0,066	,121
Bazofil Yüzde %	0,49 (0, 126)		0,048	<,050
Bazofil Değer 10 ³ µL	0,09 (0, 74)		0,077	,170
Eozinofil Yüzde %	0,48 (0, 79)		0,103	<,050
Eozinofil Değer 10 ³ µL	0,15 (0, 12)		0,058	,702
Lenfosit Yüzde %	18,06 (0, 94)		0,109	<,001
Lenfosit Değer 10 ³ µL	1,40 (0, 30)		0,285	<,001
CRP mg/dL	63,65 (19, 98)		-0,159	<,001
Glukoz mg/dL	86,19 (0, 464)		-0,122	<,001
Üre mg/dL	14,34 (1, 47038)		-0,172	<,001
Kreatinin mg/dL	14,36 (0, 356)		-0,113	<,001
AST IU/L	42,67 (0, 362)		-0,119	<,001
ALT IU/L	240,81 (0, 4337)		-0,072	,557
Kalsiyum mg/dL	74,89 (0, 1656)		0,106	<,001
Potasyum mEq/L	6,76 (0, 8325)		0,049	,095
Sodyum mEq/L	6,70 (1, 139)		0,036	,204
Ferritin ml/ng	0,61 (1, 414)		-0,139	<,001
Fibrinojen mg/dl	0,49 (3, 519520)		-0,171	<,050
D-Dimer mg/L	0,09 (0, 349374)		-0,169	<,001
Protrombin Zamanı sn	0,48 (0, 457)		-0,188	<,001
INR	0,15 (1, 133)		-0,205	<,001

Hastaların yatış anındaki laboratuvar parametreleri ile O₂ satürasyonları karşılaştırıldığında; WBC (p<0,001, r=-0,142), Nötrofil oranı (p<0,001, r=-0,161), Nötrofil/Lenfosit Oranı (p<0,001, r=-0,179), CRP (p<0,001, r=-0,159), Glukoz (p<0,001, r=-0,122), Üre (p<0,001, r=-0,172), Kreatinin (p<0,001, r=-0,113), ALT (p>0,001, r=-0,072), AST (p=0,570, r=-0,119), Ferritin (p<0,001, r=-0,139), Fibrinojen (p<0,05, r=-0,171), INR (p<0,001, r=-0,205), D-Dimer (p<0,001, r=-0,169), Protrombin zamanı ile (p<0,001, r=-0,188) ile negatif yönde korele; Hb (p<0,001, r=0,158), Hct (p<0,001, r=0,042), Plt (p<0,05, r=0,041), Lenfosit oranı (p<0,001, r=0,109), Monosit oranı (p<0,05, r=0,112), Bazofil oranı (p<0,05, r=0,048), Eozinofil oranı (p<0,001, r=0,103), Ca (p<0,001, r=0,106), Potasyum (p>0,001, r=0,095), Sodyum (p>0,001, r=0,0036) ile pozitif yönde korele olduğu görüldü (Tablo III).

Tartışma

Bu retrospektif çalışma, hastaneye yatırılan PCR (+) COVID-19 hastalarda, hastalığın mortalitesini önceden predikte eden basit ve etkin yeni faktörlerin saptanması amacıyla yapıldı ve bu doğrultuda hastalarının klinik özellikleri ile laboratuvar parametreleri kapsamlı bir şekilde gözden geçirildi. COVID-19 tanısı ile yatırılan 1250 hastanın 256'sı (%20,5) kaybedilirken, 994 hasta (%79,5) iyileşerek taburcu oldu.

Çalışmamız; 75-90 yaş arası hastaların ölüm oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede (p<0,001) yüksek olduğu saptanmıştır. Mortalite grubundaki hastaların yaş ortalamalarının daha büyük olması, 65 yaş üstü olmanın mortalite için bir risk faktörü olduğunu gösteren prospektif bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur¹¹. Başka bir uluslararası, 1590 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada 75 yaş ve üzeri hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir¹². Bu ilişkinin nedenini, artan yaşla birlikte komorbiditelerin artması ile açıklayabiliriz. Ayrıca, ölüm oranlarının cinsiyete göre araştırdığı bir çalışmada, ölüm oranları erkek hastalarda %12,8, kadın hastalarda %7,3 olarak bildirilmiştir¹³. Bizim çalışmamızda ise, cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (p>0,05).

1157 hastayı kapsayan bir çalışmada, ileri yaş ve erkek hastalarda mortalite oranları yüksek bulunmuş ve Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Kronik Akciğer Hastalığı gibi komorbiditelerin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir meta-analiz, Hipertansiyon, Kronik Akciğer Hastalıkları, Kardiyovasküler ve Serebrovasküler hastalık (SVO) ve DM'nin COVID-19 nedeniyle ölüm için yüksek risk faktörleri olduğunu göstermiştir^{14,15}. Bizim çalışmamızda ise, ek hastalığa sahip olmanın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı şekilde (p<0,001) mortaliteyi arttırdığı hatta ek hastalık ve kullandığı ilaç sayısı (p<0,001) yüksek olanların mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede riskli olduğu saptanmıştır. Komorbiditesi olan hastalarda mortalitenin yüksek olmasının sebebi bağışıklıktaki bozulma olabilir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren çoğu hastada, hastalık hafif veya komplikasyonsuz şekilde görülse de hastaların %14'ünde hastane yatışı ve oksijen desteği gerektiren şiddetli hastalık ve %5'inde ise yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı doğduğu bildirilmiştir¹⁶.Yaptığımız çalışmada, toplam 262 kişi yoğun bakıma yatırılmış olup, yoğun bakıma yatırılmanın istatistiksel olarak anlamlı derecede (p<0,001) mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, aşısız olmanın ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı belirlenmiştir (p<0,05). Daha önce aynı hastanede yaptığımız

COVID 19 (+) Hastaların Prognozu

çalışmanın sonucuna göre, çalışmaya katılanların mortalite konusunda korkmalarına rağmen aşı reddinin fazla olduğu da ortaya çıkmıştır¹⁷.

Başvuru semptomları ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde literatürde baş ağrısı, balgam artışı, yorgunluk, nefes darlığı ve mortalite artışı arasında ilişki bulunmuştur^{11,18}. Bizim çalışmamızda bu doğrultuda olup; nefes darlığı ile başvuranlarda ise mortalitenin anlamlı derecede ($p<0,001$) yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürdeki birçok çalışmada immün yanıtla ilişkili kan hücresi sayıları açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada artmış CRP ve kreatinin yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19 vakalarında CRP artışı ile akut akciğer hasarı arasında güçlü bir ilişki daha önce bir çalışmada gösterilmişti¹⁹. Başka bir analizde şiddeti yüksek olan grupta CRP'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda da bu yönde CRP seviyesi ($p<0,001$, $r=-0,159$) prognostik olarak değerlendirildiğimiz yatış anındaki O₂ satürasyonu ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Bir meta-analizde, yüksek lökosit ve nötrofil sayıları ile düşük lenfosit sayılarının COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁵. COVID-19'lu Çinli hastalarda lökosit sayılarındaki değişiklik çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır; yüksek nötrofil seviyeleri ve lenfosit sayısındaki azalma, hastane içi mortalite için bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür^{21,22}. Bizim çalışmamızda da; Oksijen Satürasyonunun Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Nötrofil seviyeleri ile anlamlı negatif, Lenfosit oranı ile de anlamlı pozitif yönde korele olduğu ve mortalite açısından anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Enfeksiyona bağlı aşırı inflamasyon sonucu oluşan hiperferritinemi, yoğun bakım ihtiyacı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir²³. 191 COVID-19 hastası üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, başvuru sırasında 1 mg/ml'den yüksek D-dimer düzeylerinin mortalite riskinde 18 kat artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir⁶. Wu ve ark, yüksek ferritin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır²⁴. Cecconi ve ark, yüksek ferritin düzeylerinin erken dönemde yoğun bakıma ihtiyacı olan veya mortalite riski yüksek hastaları belirlemek için kullanılabilmesini vurgulamışlardır²⁵. Geniş bir meta-analizde ($n=10614$), yoğun bakım ünitesi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını öngören hastalarda ferritinin yükseldiği bulunmuştur²⁶. COVID-19 hastalarıyla yapılan bir çalışmada, ölümlü grupta troponin yüksek olduğu saptanmıştır²⁷. Bizim çalışmamızda, başvuru anında troponin düzeyi yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunduğu ve yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ferritin, D-dimer değeri ile troponin değeri ve Protrombin zamanı ile oksijen satürasyonunun anlamlı negatif yönde korele ve anlamlı çıkmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızın en önemli bulgusu da; önemli bir prognostik faktör olan yatış anındaki O₂ satürasyonunun WBC, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Nötrofil, Ferritin, D-Dimer, Protrombin Zamanı, INR ve CRP seviyesi ile negatif yönde korele; toplam semptom sayısı, Monosit, Eozinofil, Lenfosit değeri ile pozitif yönde korele olduğu görülmüştür. Ayrıca, yatış anında O₂ satürasyonu düzeylerinin ölen hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Nozari ve ark. Yaptığı çalışmada, ağır COVID-19 hastalarında PaO₂/FiO₂, SpO₂/FiO₂ gibi basit ölçütlerin erken hesaplanmasının, hastanın hastalığının klinik seyrini tahmin etmeye, prognoz belirlemeye yardımcı olabileceğini bulmuştur²⁸. Göçmen ve ark., yaptığı çalışmada ise; CRP, lökosit, nötrofil, sedimantasyon değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı gibi parametrelerinin KOAH akut atakta atağın ağırlığını gösterdiğini ve solunum parametreleri ile korele olduğunu bulmuşlardır²⁹. Hem KOAH atak hem de COVID 19 enfeksiyonu yoğun inflamatuvar süreçle ilişkili tablolar olması nedeniyle Nötrofil/Lenfosit oranı, inflamasyonun ağırlığını göstermede anlamlı bir parametre olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, hastanın yatış anında bakılan O₂ satürasyonu ile hangi laboratuvar parametrelerinin nasıl etkilendiği tespit edilmekle beraber prognozu olumsuz etkilediği için erken tedavi konusunda yol göstericidir.

Çalışmamızın sonucunda, hastaların yatış anındaki PO₂ ve Nötrofil/Lenfosit oranının düşük olması, 65 yaş üstü olmak, fazla ek hastalık sahip olmak, aşısız olmak gibi faktörlerin prognozu olumsuz etkileyerek mortaliteyi arttırdığı bulundu. Bu doğrultuda, aşılama çalışmalarının ve teşviklerin devam etmesi ve halkın bilinçlendirilmesi de ayrıca önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 ve 2023 yılını da pandemi yılı olarak ilan etmesi nedeniyle COVID-19 hastalığı hayatımızda hala önemli bir yer teşkil etmektedir. 2023 yılı ve sonrası içinde pandeminin devam edebileceği öngörülmekte olup, yaptığımız çalışmada ki veriler olası yeni pandemide yol gösterici olabilir.

Çalışmanın Kısıtlı Yönleri:

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. İlki enfeksiyona sebep olan COVID 19 virüsünün varyantı bilinmemektedir. Bu nedenle varyantlar arası mortalitenin değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bir diğer kısıtlama ise hastalara uygulanan aşılardan türü bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda tespit edilen "aşılardan mortaliteye karşı koruyuculuğu", aşı bazında (SİNOVAC, BIONTECH, TURKOVAC) çalışılmamıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: SBÜ Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 06.04.2022
Karar No: 2011-KAEK-25 2022/04-56

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *The Lancet Digital Health*. 2020;2(10):e516-e525.
2. Karvar Ş, Gülbudak H, Görgülü Y, Ülger ST, Ersöz G, Çalhoğlu M, et al. SARS-Cov-2 pozitif hastaların klinik olarak sınıflandırılması; laboratuvar ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2021;26(3), 401-409.
3. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):640.
4. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):837-40
5. Wu X, Liu L, Jiao J, Yang L, Zhu B, et al. Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe Covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):334-44.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062
7. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and fore cast during an emergency response. *Jama*. 2020; 323(16),1545-1546.
8. Kanya P, Rattarittamrong E, Wongtagan, O, Rattanathammethee, T, Chai-Adisaksopha C, Tantiworawit A, et al. Platelet function tests and inflammatory markers for the differentiation of primary thrombocytosis and secondary thrombocytosis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20,7:2079.
9. Keleş GT, Bozkurt İ. COVID-19 hastalığı tanı ve tedavisinde kullanılan laboratuvar testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021; 8.2:380-387.
10. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. WHO. Erişim Tarihi: (29 Ocak 2021). Erişim Adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020;55,5.
12. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *European Respiratory Journal*. 2020;55,6.
13. Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathogens*. 2020;16,4: e1008520.
14. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *Journal of Infection*. 2020;81,2:282-288.
15. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2020; 9.
16. Bulut Y, Özyılmaz E. COVID-19 hastasının yoğun bakım yönetimi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2020;29.Özel Sayı: 54-59.
17. Göçmen G, Akbaş D.B, Köksal N, Bayrakdar S, Bölük, G, Dinçer, F, et al. demographic factors affecting the attitudes of inegöl state hospital healthcare workers towards COVID-19 vaccine: Cross-Sectional Study. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2022; DOI:10.5336/medsci.2022-88614.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395.10223:507-513.
19. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63.3: 364-374.
20. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the verity of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92.10:2188-2192.
21. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyteratio as an independent risk factor formortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12 (PubMed).
22. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H-M, et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immuno pharmacology*. 2020; 84: 106504.
23. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International immunology*. 2017; 29,9:401-409.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180.7:934-943.
25. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, Aghemo A, Greco M, Ciccarelli M, et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*. 2020;9,5:1548.
26. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34.10:e23618.
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395. 10229: 1054-1062.
28. Nozari A, Mukerji S, Vora M, Garcia A, Park A, Flores N, et al. Postintubation decline in oxygen saturation index predicts mortality in COVID-19: A retrospective pilot study. *Critical Care Research and Practice*. 2021; <https://doi.org/10.1155/2021/6682944>
29. Göçmen H, Çoban H, Yıldız A, Ursavaş A, Coşkun F, Ediger D, et al. KOAH akut atakta serum CRP düzeyi ve hematolojik parametreler ile hastalık şiddeti arasında korelasyon var mı? *Solunum Hastalıkları*. 2007;18, 141-7.

Kurkuminin SK-MEL-30 İnsan Melanoma Hücrelerine Etkisinin Araştırılması

Bahar KARTAL, Ebru ALİMOĞULLARI, Tuba ÖZDEMİR SANCİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Melanoma en agresif kanser türüdür ve tedavilerin yetersiz olmasından kaynaklı ileri aşamalarda kötü prognoz ile karakterizedir. Kurkuminin kolon, pankreas, prostat, karaciğer ve multipl miyelom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerdeki lezyonlara karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bizde çalışmamızda kurkuminin malign melanoma hücrelerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda SK-MEL – 30 insan melanoma hücre hattı kullanıldı. SK-MEL – 30 melanoma hücreleri kültüre edildikten sonra 2.5 µg, 6.75 µg, 12.5 µg, 15 µg ve 25 µg kurkumin ile 24 ve 48 saat süre ile inkübe edildi. Annexin V/PI ve Caspase 3/7 analizleri ile apoptozis değerlendirildi. Annexin V/PI analizi sonucunda 25 µg kurkuminin 48 saat süre sonunda malign melanoma hücrelerinde yaklaşık %50 oranında canlılığı azalttığı tespit edildi. Bunlara ek olarak benzer şekilde Caspase 3/7 analizi sonuçlarında da doz oranı arttıkça hücre ölümünün gerçekleştiği ve 25 µg kurkumin uygulamasının melanoma hücrelerinde apoptozu indükleyerek hücre ölümüne neden olduğu gösterildi. Sonuç olarak bu çalışma ile kurkuminin malign melanoma hücrelerine karşı antiproliferatif ve apoptozu indükleyici etkisi olduğu belirlendi. Kurkuminin klinik etkilerinin tespit edilebilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Annexin V/PI. Kanser. Caspase 3/7. Kurkumin. SK-MEL – 30 İnsan Melanoma Hücre Hattı.

The Investigation of the Effects of Curcumin on SK-MEL-30 Human Melanoma Cell Line

ABSTRACT

The most aggressive form of skin cancer, melanoma, has a terrible prognosis its advanced stages due to treatments' limited efficacy and significant side effects. Curcumin has been shown to be effective against lesions in many cancer types such as colon, prostate, pancreas, liver and multiple myeloma. The aim of the study was to investigate the effects of curcumin on malignant melanoma cells. In the present study we used SK-MEL – 30 human melanoma cell line. The cultured cells were incubated with different doses with the range of 2.5 µg, 6.75 µg, 12.5 µg, 15 µg and 25 µg curcumin for 24 and 48 hours. Annexin V/PI and caspase 3/7 kit analyzes were used to determine the cell survival and apoptosis. Annexin V/PI analyzes was revealed that 25 µg dose of curcumin treatment decreased the melanoma cell survival approximately %50 for 48 hours. Furthermore caspase3/7 experimental analyzes shown that the 25µg curcumin also induced the apoptosis for 48 hours. In conclusion in the present study we demonstrated antiproliferative and apoptotic effects of curcumin on melanoma cells. We can suggest that further research is required to determine the clinical effects of curcumin.

Keywords: Annexin V/PI. Cancer, Caspase3/7. Curcumin, SK-MEL – 30 Human Melanoma Cell Line.

Melanom en sık görülen malignitelerden biridir ve cilt kanserinin agresif bir formunu temsil eder. Melanom tedavisi, prognozun önemli ölçüde iyileştigi dair kanıt olmaksızın zayıf etkinlik ile karakterizedir. Ayrıca hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen birçok yan etkisi vardır¹.

Zerdeçal bitkisinin (*Curcuma longa*) kök sapından (*Rhizoma curcuma*) elde edilen başlıca biyoaktif bileşenlerin en önemlisi olan kurkumin, Zingiberaceae familyasına ait sarı çiçekli ve büyük yapraklı çok yıllık bir bitkidir. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilen kurkuminin sentetik türevleri oluşturulmaya çalışılmıştır².

Kurkumin güvenliği ve etkinliği üzerine gerçekleştirilen çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, kurkuminin koruyucu ve terapötik rolünü onaylamaktadır. Kurkuminin sistemik veya topikal kullanımının terapötik etkilerine ilişkin klinik araştırmalarda, çeşitli kanserler, enflamatuvar hastalıklar, ülserasyon, romatoid artrit, osteoartrit, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, cilt hastalıkları ve mikrobiyal durumlara karşı etkinlik gösterilmiştir^{3,4}. Ek olarak,

Geliş Tarihi: 11.Kasım.2022
Kabul Tarihi: 03.Mart.2023

Dr. Bahar KARTAL
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0532 153 98 87
E-posta Adresi: bahar.kartal@outlook.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Bahar KARTAL: 0000-0001-9558-4122
Ebru ALİMOĞULLARI: 0000-0002-9557-3631
Tuba ÖZDEMİR SANCİ: 0000-0002-9468-4719

kurkuminin antioksidan özellikleri ile alkol, radyasyon, ilaçlar ve ağır metallerin çeşitli organlara verdiği zararı önlediği bulunmuştur⁵.

Kurkumin'in mükemmel farmakodinamik profili nedeniyle klinik denemeler yapılmasına rağmen, düşük biyoyararlanımı nedeniyle başarılı bir ilaç meydana gelemediği⁶. Kurkumin'in anti-tümör aktivitesi, düşük moleküler ağırlığı ve toksik olmaması kendisini öne çıkararak potansiyel kemoterapötik ajanların gelişimi için ideal bir öncü molekül yapar⁷.

Meme kanserinde akciğer metastazlarının insidansının kurkumin kullanımı ile önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir⁸. Klinik öncesi çalışmalarda, meme kanseri hastalarına kurkumin merhem uygulanmış ve lezyon boyutunu, kaşıntıyı ve ağrıyı önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur⁹.

Kurkumin ve analoglarının kemik kanseri hücreleri üzerinde antitümör etkileri olduğu gösterilmiştir. Kurkumin, kondrosarkom hücrelerinde MMP-13 ekspresyonunu baskılar. Sentetik kurkumin analoglarının çeşitli mekanizmalar yoluyla fibrosarkom hücrelerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi ve kurkumin kombinasyonunun, fibrosarkomlu farelerde tümör hücre büyümesini baskıladığı ve radyorezistansı azalttığı gösterilmiştir¹⁰.

Kurkuminin melanom hücrelerinde çoklu ilaç direncini tersine çevirdiği gösterilmiştir¹¹. Başka bir çalışmada kurkuminin fare derisinde UV kaynaklı dermatiti baskıladığı gösterilmiştir¹².

Çalışmalar, kurkuminin çeşitli dokularda meydana gelen sitotoksositeye karşı koruyucu etkilerinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkilerine bağlanabileceğini göstermiştir. Bizde çalışmamızda kurkuminin melanoma hücrelerine antikarsinojen, antiproliferatif ve apoptotik etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

SK-MEL – 30 (03010901, Rockland,USA) malign melanoma hücreleri %10 fetal sıgır serumu (FBS), 100 units/mL penisilin, 100 µg/mL streptomisin ve 1 mM glutamin içeren DMEM'de (Dulbecco's modified Eagle's medium), 37°C, %5 CO₂ ve %95 nemlendirilmiş hava içeren karbondioksit inkübatöründe standart hücre kültürü tekniği ile çoğaltıldı.

Annexin V/PI Analizi

SKML-30 melanom hücreleri 25 cm² hücre kültürü kaplarına ekildi ve 2.5 µg, 6.75 µg, 12.5 µg, 15 µg ve 25 µg kurkumin ile 24 ve 48 saat süreyle muamele edildi¹³. İnkübasyon süresinin sonunda besiyerinde

ölü hücreler toplandı. Tabana yapışık hücreler, %0.05 tripsin ile kaldırıldı. Flaskın zemininden kaldırılan ve besiyerinden toplanan hücreler bir araya getirildi.

Hücreler PBS ile yıkandı ve konsantrasyonları 1X bağlama tamponu ile 1x10⁵ hücre/100 µl'ye ayarlandı. Elde edilen hücre solüsyonundan 12x75 mm'lik polystrene bir tüpe alındı ve 1X Annexin Binding buffer ile 5'er µl Annexin V-FITC ve PI eklendi. Hücreler, ACEA novocytte akım sitometri cihazı (Agilent) ile ölçümden önce 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Yapılan akım sitometrik ölçüm sonucunda, PI negatif, Annexin V negatif olan hücreler canlı; PI negatif, Annexin V pozitif olan hücreler erken apoptotik hücreler; PI pozitif, Annexin V pozitif olan hücreler geç apoptotik, ve PI pozitif, Annexin V negatif olan hücreler nekrotik değerlendirildi.

Kaspaz 3/7 Analizi

Hücrelerin apoptotik yolağı Kaspaz 3/7 aracılığıyla kullandığını göstermek amacıyla The Muse® Caspase-3/7 Kiti kullanılarak analiz yapıldı. Bu analiz için de için 25cm²'lik hücre kültür flasklarına SK-MEL-30 melanoma hücreleri ekildi ve etkin olduğu belirlenen 2.5µg, 6.75µg, 12.5µg, 15µg ve 25 µg dozları ile 24 ve 48 saat süreyle muamele edildi. İnkübasyon süreleri sonunda, besiyerindeki ölü hücreler toplandı. Zeminde yapışık olan hücreler ise % 0.05 Tripsin ile kaldırıldı. Flaskın zemininden toplanan hücreler Muse Caspas3/7 kiti protokolüne göre çalışıldı. Ardından ACEA Novocytte (Agilent) akım sitometri cihazında ölçüm ve analiz yapıldı. Tüm ölçümler üç kez tekrar edildi ve verilerde ortalama standart sapma kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

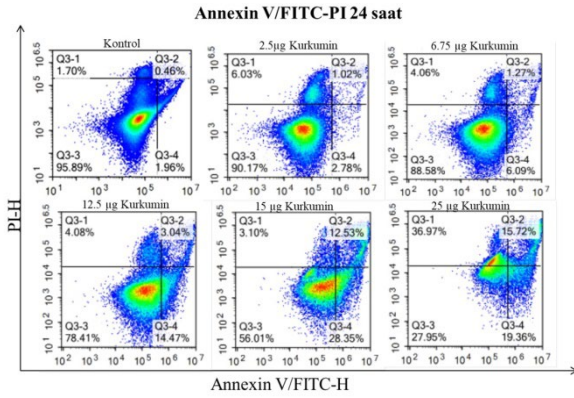
İstatistiksel analiz GraphPad Prism version 8.4.2. programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Two-way Anova testi kullanıldı. Ortalamalar ve kontrol grubu arasındaki farklar Tukey testi ile değerlendirildi. Karşılaştırma verileri ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Kurkuminin Hücre Canlılığına Etkisinin Annexin V/PI Analizi ile Belirlenmesi

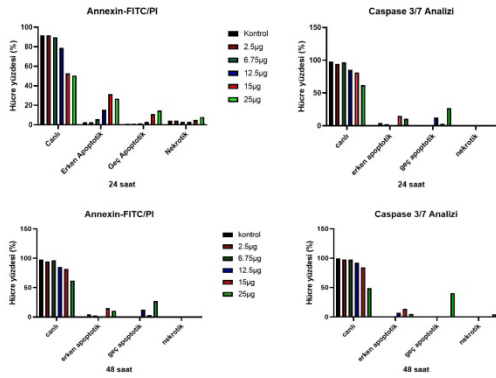
SK-MEL-30 melanoma hücrelerinin kurkumin ile 24 ve 48 saatlik inkübasyonu sonunda AnnexinV /PI analizi yapılarak hücre canlılığı ve apoptotik hücre yüzdeleri belirlenmiştir. Kurkuminin hücre canlılığı 2.5µg, 6.75µg, 12.5µg, 15µg ve 25µg dozları açısından karşılaştırıldığında 24 saatte en düşük canlılığın 25 µg'da olduğu görüldü. Kontrol grubuna kıyasla doz arttıkça hücre canlılığının giderek azaldığı ve özellikle 12.5 µg (p<0.05), 15 µg (p<0.01) ve 25 µg (p<0.001) kurkumin verilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı (Şekil 1, Şekil 2).

Kurkuminin Melanomaya Etkisi



Şekil 1.

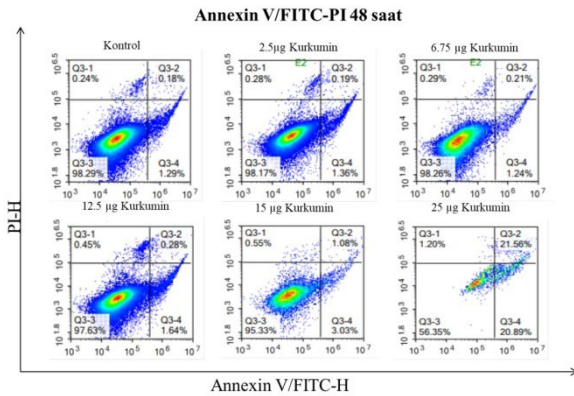
Farklı dozlarda kurkuminin uygulanan SK-MEL 30 hücrelerinde 24 saat sonunda Annexin V/PI ile hücre canlılığı analizi.



Şekil 2.

Annexin V/PI ile hücre canlılığının ve Kaspaz 3/7 aktivasyonunun akış sitometrisi ile istatistiksel analizi.

48 saatlik uygulama sonrası Annexin V/PI analizleri değerlendirildiğinde tüm dozlarda kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu belirlendi. Ayrıca 24 saatte etkili olan 12,5 µg ve 15 µg dozlarının anlamlı derecede etkili olmadığı 25 µg kurkumin dozunun yaklaşık %50 hücre canlılığı ile etkili olduğu görüldü (Şekil 2, Şekil 3).

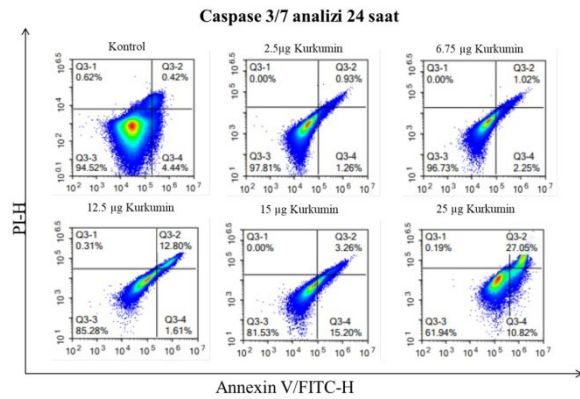


Şekil 3.

Farklı dozlarda kurkuminin uygulanan SK-MEL 30 hücrelerinde 48 saat sonunda Annexin V/PI ile hücre canlılığı analizi.

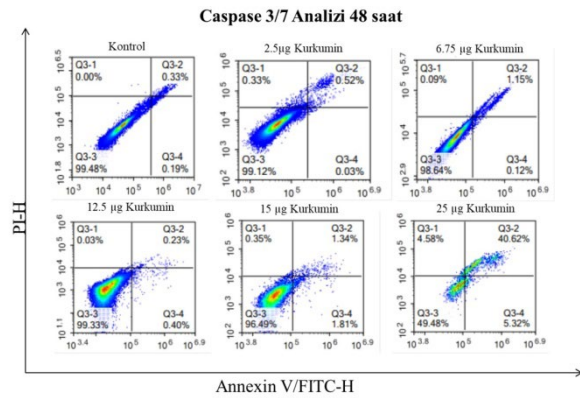
Kurkuminin Hücre Ölümünde Etkisinin Kaspaz 3/7 Analizi ile Belirlenmesi

Annexin V/PI analizleri sonrasında gerçekleştirilen Kaspaz 3/7 analizleriyle apoptoz başlangıcında rol oynayan kaspaz 3/7'nin aktivasyonunun uygulanan farklı kurkumin dozlarında apoptotik etkileri belirlendi. Annexin V sonuçlarıyla benzer şekilde özellikle 24 saatte 12,5 µg, 15 µg ve 25 µg dozlarında artan kaspaz aktivasyonu görüldü ve apoptoz oranı arttı (Şekil 4). Kontrolle kıyasla bu üç dozda erken ve geç apoptotik hücre yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$, Şekil 2). Kırksekiz saatlik kurkumin uygulamasında ise özellikle 25 µg da geç apoptotik hücre sayısında ve kaspaz 3/7 aktivasyonunda artış görüldü (Şekil 2; Şekil 5).



Şekil 4.

Farklı dozlarda kurkumin uygulanan SK-MEL 30 hücrelerinde 24 saat sonunda Kaspaz 3/7 aktivasyonunun akış sitometrisi ile analizi.



Şekil 5.

Farklı dozlarda kurkumin uygulanan SK-MEL 30 hücrelerinde 48 saat sonunda Kaspaz 3/7 aktivasyonunun akış sitometrisi ile analizi.

Tartışma

Kanser, kardiyovasküler hastalık veya nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili tedaviler için kullanılan oldukça güçlü bitkisel moleküller vardır¹⁴. Doğal ürünler,

sentetik bileşiklerden daha az toksik olduğundan, özellikle kanser ve komplikasyonlarının tedavisinde giderek daha fazla çalışılmaktadır^{15,16}. Kurkumin doğal polifenol bir bitkidir^{17,18}. Kurkuminin antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antidiyabetik, antikoagülan, antiülser, hipotansif ve hipokolesteremik etkileri bulunmaktadır. Bunlara ek olarak kurkuminin sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, inflamasyondan sorumlu moleküllerin düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir¹⁹.

Anti-kanser etkinliği olduğu bilinen kurkumin sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli hücelerde apoptoza neden olduğu bildirilmiştir. Kurkumin çoğalan hücelerin bölünme sürecini yavaşlatmaz veya değiştirmez. Büyüme inhibisyonu kurkuminin dozuna bağlıdır ve hücelerde toksik etkilere neden olmaz. Kurkuminin hücre döngüsü olaylarını etkilediği gösterilmiştir. Kurkumin uygulanmış hücre kültürlerinde, hücelerin sentez (S) evresinde yavaşladıkları veya durdukları ve DNA sentezinin kurkuminli grupta, kurkuminsiz gruba kıyasla aktif olmadığı düşünülmektedir²⁰. Kurkuminin tümör ilerlemesi ve büyümesi evrelerinde anjiyogenezise etki ederek kanseri önlediği in vivo ve in vitro çalışmalarda saptanmıştır²¹. Hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda, kurkuminin özefagus, mide, duodenum ve kolon kanserlerini önleyici etkileri ispatlanmıştır²². Kurkuminin özellikle farklı kanser türleri için farklı hücre dizilerinde etkisini gösterirken izlediği yolu anlamak çok önemlidir. Literatürde yer alan bir çalışmada, insan ovaryum kanseri modeli oluşturmak amacıyla yaşlı yumurta tavukları kullanılmış ve diyetlerine farklı dozlarda (0, 200, 400 mg / kg yem) kurkumin eklenerek, ovaryum dokusunda apoptozda önemli role sahip olan kaspaz 3 ve 9 bax ve bcl 2 protein ekspresyonları araştırılmıştır. Sonuç olarak kurkumin dozunun yüksek olduğu grupta diğer gruplara oranla, bax, kaspaz 3 ve 9 protein ekspresyonlarının arttığı; bcl 2 protein ekspresyonunun anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir²³.

Apoptoz ve kanser hüceleri arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılan bir konudur. Kanser hücelerinde kurkuminin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar kurkuminin apoptotik sinyal yollarında yer alan molekülleri indüklediği bildirilmiştir. Prasad ve arkadaşları MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre dizileri üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, kurkuminin zaman ve doza bağlı olarak antiproliferatif ve apoptotik etkiyi arttırdığını bulmuşlardır²⁴.

Bu çalışmada SK-MEL-30 melanoma hüceleri farklı dozlarda (6.75 µg, 12.5 µg, 15 µg ve 25 µg) kurkumin ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiştir. Kurkuminin melanoma hüceleri üzerindeki canlılık ve apoptotik etkisini belirlemek amacıyla annexinV/PI analizi yapılmıştır. Annexin V/PI analiz sonuçlarımız doğrultusunda 2.5 µg, 6.75 µg, 12.5 µg, 15 µg ve 25

µg kurkumin dozları karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre kurkuminin dozu arttıkça hücre canlılığının giderek azaldığı ve 25 µg kurkuminin 48 saatte hücre canlılığını en düşük seviyeye getirdiği tespit edilmiştir.

Apoptoz, hücelerin inflamasyona neden olmadan kendilerini yok etmesidir. Genler, RNA, protein sentezi ve enerjiyle düzenlenir ve kontrol edilir. Apoptoz programlanmış bir hücre ölüm mekanizmasıdır^{25,26}. Normal koşullarda apoptoz gelişim, yaşlanma ve hücelerin devamlılığını sağlamak için homeostatik mekanizma olarak fonksiyon göstermektedir. Ancak patofizyolojik koşullar altında ve hücelerin zararlı ajanlara maruz kalması sonucunda veya immun reaksiyonlarda da gelişebilmektedir²⁷.

Özellikle apoptoz ve inflamasyonda görev alan kaspazlar, aspartik asit kalıntıları ve proteinleri parçalayan sistein proteazlardır. Pro-kaspaz 32-55 kDa ağırlığında tek bir polipeptid zinciri olarak sentezlenir^{28,29}. Kurkuminin hücre canlılığını ve çoğalmasını, kaspaz aktivasyonunu, tümör baskılayıcıyı özelliklerini mitokondriyal ve protein kinaz sinyal yollarını etkileyerek normal hüceleri etkilemeden öldürme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir³⁰. Literatürde yer alan SHI-1 akut monositik lösemi hücelerinin kullanıldığı bir çalışmada, kurkuminin hücre apoptozunu indüklediği saptanmıştır³¹. Kurkuminin, kanser hücelerinde kaspaz-8'i aktive ederek dış apoptotik yolağı, sitokrom c salınımı ve kaspaz-3,9 aktivasyonu ile iç apoptotik yolları etkilediği gösterilmiştir³².

Araştırmacılar, 24 saat 50 µM, 48 saat 75 µM ve 72 saat 100 µM kurkumin uygulamasının insan kolon adenokarsinoma hücre hattı (CCL-228-SW 480) üzerindeki proliferasyon ve apoptoz için etkinliğini analiz etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda kontrol grubuna oranla kurkumin uygulanan gruplarda hücre canlılığı ve çoğalmasında belirgin bir azalma ve zamana ve doza bağlı apoptozda artma olduğunu bulmuşlardır³³.

Biz de çalışmamızda apoptoz başlangıcında rol oynayan kaspaz 3/7'nin aktivasyonunu uygulanan farklı kurkumin dozlarında araştırdık. Annexin V sonuçlarıyla benzer şekilde özellikle 24 saatte 12.5 µg, 15 µg ve 25 µg dozlarında artan kaspaz aktivasyonu ile birlikte apoptoz oranının da arttığı saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 12.5 µg, 15 µg ve 25 µg kurkumin uygulamasının erken ve geç apoptotik hücre yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). 48 saatlik kurkumin uygulamasında ise özellikle 25 µg da geç apoptotik hücre sayısında ve kaspaz 3/7 aktivasyonunda artış görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma ile kurkuminin malign melanoma hüceleri üzerinde zaman ve doz bağımlı olarak hücre canlılığını azalttığı ve apoptozu

Kurkuminin Melanomaya Etkisi

indükleyerek hücre ölümünü arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızın bulguları literatürdeki diğer çalışmaların çıktılarını desteleyecek nitelikte olup, kurkuminin antiproliferatif ve antikanserijen etkisi tespit edilmiştir. Kurkuminin klinik etkilerinin saptanması için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmada hücre hattı kullanıldığı için etik kurul onayı alınmasına gerek yoktur. SK-MEL-30 malign melanoma hücreleri ticari olarak satın alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Lellia D, Pedonea C, Sahebkar A. Curcumin and treatment of melanoma: The potential role of microRNAs. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 832–834 88 (2017).
- Anand P, Kunnumakkara Ab, Newman Ra, Aggarwal Bb. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4: 807-818.
- Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1056:206-17.
- Pari L, Tewas D, Eckel J. Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(2):127-49
- Ushida J, Sugie S, Kawabata K et. al. Chemopreventive effect of curcumin on Nnitrosomethylbenzylamine- induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91(9): 893-898.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK. et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21: 2895–2900.
- Sharma RA, McLelland HR, Hill KA. Et al.Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 1894–1900
- Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y. Et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice." *Clin Cancer Res* 2005; 11(20): 7490-7498.
- Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(9): 1529-1542.
- Kumar Mitra A, Krishna M. *In vivo* modulation of signaling factors involved in cell survival. *J. Radiat. Res* 2004; 45: 491–495.
- Depeille P, Cuq P, Passagne I, Evrard A, Vian L. Combined effects of GSTP1 and MRP1 in melanoma drug resistance. *BJC* 2005; 93, 216–223.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as Curcumin: fromkitchentoclinic, *Biochem. Pharmacol* 2008; 75(4), 787-809.
- Dilara D. Bitkisel Ve Antioksidan İçerikli Vital Pulpa Tedavi Ajanlarının Sitotoksitesite Ve Alkalen Fosfataz Düzeylerinin Değerlendirilmesi (Doktora Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2020.
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules* 2016; 21: 1–22.
- Bar-Sela G, EpelbaumR, Schaffer M, Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications.*Curr. Med Chem* 2010; 17: 190–197.
- Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, SahebkarA. Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2014; 28: 1461–1467.
- Sahebkar A. Dual effect of curcumin in preventing atherosclerosis: the potential role of pro-oxidant-antioxidant mechanisms. *Nat Prod Res* 2015; 29: 491–492.
- Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2017;21: 332-338.
- Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C, Banik K, Gupta SC, Aggarwal BB.Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin. Sci* 2017; 131(15): 1781–1799.
- Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E.Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005; 223: 181-190.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H .Curcumin: The Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595:1–75.
- Manikandan PSM, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1967- 80.
- Beşir Er. Rasyona Katılan Kurkuminin İnsan Ovaryum Kanseri İçin Preklinik Bir Model Olan Yumurta Tavuklarında Bazı Apoptotik Markerlar Üzerine Etkileri. (Yüksek Lisans Tezi.) Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2016.
- Prasad C P, Rath G, Mathur S, Bhatnagar D, Ralhan R. Potent growthsuppressive activity of curcumin in human breast cancer cells: Modulation of Wnt/β-catenin signaling. *Chemico-biological interactions*. 2009;181(2):263-71.
- Yu CX, Zhang XQ, Kang LD, Zhang PJ, Chen WW, Liu WW.Emodin induces apoptosis in human prostate cancer cell LNCaP. *Asian J. Androl*.2008;10(4):625-34.
- Tomatır AG. Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. *Turk. Klin. J. Med*. 2003;23(6):499-508.
- Eröz R, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakoğlu S. Apoptozis Hakkında Bilinenler. *Düzce Tıp Fak Derg* 2012;14(2):87-101.
- Berta T, Qadri YJ, Chen G, Ji RR. Microglial Signaling in Chronic Pain with a Special Focus on Caspase 6, p38 MAP Kinase, and Sex Dependence, *Journal of Dental Research* 2016; 1–8.
- Cadena SG, Massieu L Caspases and their role in inflammation and ischemic neuronal death. *Focus on caspase-12, Apoptosis* 2016; 21,763–777.
- Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how manyways can curry kill tumor cells selectively? *AAPS J*. 2009;11(3):495-510.
- Zhu GH, Dai HP, Shen Q, et al. Curcumin induces apoptosis and suppresses invasion through MAPK and MMP signaling in human monocytic leukemia SHI- 1 cells. *Pharm. Biol* 2016; 54(8): 1303-1311
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A): 363-398.

33. Yavuz Türel. Curcuma Longa (Zerdeçal) Bitkisinden Elde Edilen Kurkumin Etken Maddesinin Kolon Kanseri Hücre Hattı Üzerine Apoptotik Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Isparta – 2017

Yoğun Bakım Deliryumunun Erken Tespitinde Rekalibre PRE-DELIRIC Modelinin Prospektif Değerlendirilmesi

Öznur ERBAY DALLI¹, Gülbahar ÇALIŞKAN², Yasemin YILDIRIM³, Nermin KELEBEK GİRGİN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

³ Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Deliryum, yoğun bakımda (YB) önemli bir sorundur ve artan mekanik ventilasyon (MV) süresi, daha yüksek mortalite ve daha uzun süreli bilişsel işlev bozukluğu gibi olumsuz hasta sonuçları ile ilişkilidir. Bu nedenle deliryumun erken tespiti önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir deliryum erken tespit modelinin YB hastalarında öngörü yeteneğini prospektif olarak değerlendirmektir. Araştırma, tek merkezli prospektif olarak Mart 2022-Mayıs 2022 tarihleri arasında yürütüldü. Araştırmanın yürütüldüğü tarih aralığında YB'ne kabulü yapılan ve 24 saatten fazla izlenmesi beklenen, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edildi. Araştırmanın verileri; "Hasta Tanıtım Formu", "Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu", "Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası" ve rekalibre edilmiş "PRE-DELIRIC model" ile toplandı. Araştırmanın örneklemini belirtilen tarih aralığında dâhil edilme kriterlerine uyan 188 hasta oluşturdu. Deliryumlu hastalarda ortalama PRE-DELIRIC skoruna göre (30.32±8.36) ROC eğrisi altındaki alan (AUROC), modelin deliryumu öngörmedeki ayırt edici gücünün 0.937 (%95 güven aralığı: 0.903-0.972) olarak anlamlı olduğunu gösterdi (p=0.001). Modelin %19 kesme değeri ile duyarlılığının %87.5, özgüllüğünün %87.1 olduğu saptandı. Sonuç olarak, rekalibre edilmiş PRE-DELIRIC modelin, YB hastalarında deliryum riskini belirlemede iyi ayırt edicilik özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Hesaplaması kolay bu model, hemşirelerin ve hekimlerin YB hastalarında deliryum riskini tahmin etmesine ve erken dönemlerde gerekli önlemleri almalarına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Deliryum. Yoğun bakım. Hemşirelik.

Prospective Evaluation of the Recalibrated PRE-DELIRIC Model for Early Detection of Intensive Care Delirium

ABSTRACT

Delirium is a common problem in intensive care units (ICU) and is associated with adverse patient outcomes such as increased mechanical ventilation (MV) duration, higher mortality, and greater longer-term cognitive dysfunction. Therefore, early detection of delirium is important. The aim of this study was to prospectively evaluate the predictive ability of a delirium early detection model in ICU patients. The study was conducted as a single-center prospective study between March 2022 and May 2022. The study included patients aged over 18 years who were admitted to the intensive care unit during the study period and expected to be followed up for longer than 24 hours. The data of the study were collected with the "Patient Identification Form", "The Confusion Assessment Method for ICU", "Richmond Agitation Sedation Scale" and the recalibrated "PRE-DELIRIC model". The sample of the study consisted of 188 patients who met the inclusion criteria within the specified date range. The area under the ROC curve (AUROC) according to the mean PRE-DELIRIC score (30.32±8.36) in patients with delirium showed that the discriminative power of the model in predicting delirium was significant as 0.937 (95% confidence interval: 0.903-0.972) (p=0.001). In conclusion, it has been determined that the recalibrated PRE-DELIRIC model has good discriminative properties in determining the risk of delirium in ICU patients. This easy-to-calculate model will help nurses and physicians predict the risk of delirium in patients and take the necessary precautions in the early stages.

Keywords: Delirium. Intensive care. Nursing.

Geliş Tarihi: 03.Şubat.2023

Kabul Tarihi: 05.Mart.2023

Dr. Öznur ERBAY DALLI
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
16059 Nilüfer/BURSA
Tel: 0224 294 06 64
E-posta Adresi: oznurerbay@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Öznur ERBAY DALLI: 0000-0003-2282-0846
Gülbahar ÇALIŞKAN: 0000-0002-0053-9087
Yasemin YILDIRIM: 0000-0002-8970-3743
Nermin KELEBEK GİRGİN: 0000-0002-5882-1632

Deliryum, yoğun bakımda (YB) sık görülen akut bir bilinç ve bilişsel işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır¹. Akut bakım alanlarında insidansı %80'lere kadar yükselen deliryum; mekanik ventilasyon (MV) ve YB'de kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalitede artışa ve uzun süreli bilişsel bozulmaya neden olmaktadır^{2,3}. Bu durum, öncelikle hastanın rahatını sağlamak ve uzun dönemde de potansiyel olarak olumsuz sonuçları hafifletmek için deliryumun önlenmesini ve erken tanınmasını gerekli kılmaktadır.

Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM-ICU) ve Yoğun Bakım Deliryum

Tarama Kontrol Listesi (ICDSC), güncel YB kılavuzları tarafından önerilen ve deliryum tanılanmasında en sık kullanılan değerlendirme araçlarıdır^{2,4,5}. Bu araçların etkinliği kanıtlanmış olsa da, YB hemşireleri ve hekimlerinin bilgi eksikliği, iş yükü, araçları kullanım zorluğu gibi durumlar uygulamada sorunlara neden olmaktadır⁶⁻⁸. Ek olarak, Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) Yoğun Bakım Ünitelerindeki Yetişkin Hastalarda Ağrı, Ajitasyon/Sedasyon, Deliryum, İmmobilite ve Uyku Bozukluğunun Önlenmesi ve Yönetimine ilişkin Klinik Uygulama Kılavuzu (PADIS), deliryumun önlenmesinde farmakolojik müdahalelere yönelik kanıtların zayıf olması nedeniyle farmakolojik olmayan müdahalelerin (Örn; erken mobilizasyon, hasta oryantasyonu, uykunun desteklenmesi, gevşeme teknikleri vb.) kullanılmasını önermektedir²⁻⁴. Ancak bu tür müdahalelerin uygulanması, YB’de var olan iş yükünü önemli ölçüde artırmakla birlikte, uzun zaman almakta ve ek personel desteğini gerektirmektedir. Bu nedenle, yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilecek çeşitli tahmin modelleri geliştirilmiştir⁹. Bu modellerden biri, Hollandalı kritik hastalarından oluşan geniş bir kohortta geliştirilmiş ve doğrulanmış olan YB Hastalarında Deliryum Tahmini Modeli (PRE-DELIRIC)’dir⁹. Bu modelde hastaların deliryum riski, yatışının ilk 24 saatinde 10 öngörücü açısından değerlendirilerek bir risk skoru elde edilmektedir^{9,10}. Modeli geliştiren araştırmacılar, bir web sitesi aracılığı ile (<https://www.evidencio.com/models/show/608>) hesaplama sistemini sunarak sağlık profesyonellerinin risk skorunu kolay ve hızlı bir şekilde belirlemesine yardımcı olmaktadır.

PRE-DELIRIC modeli, birçok ülkede iyi ve yüksek düzeyde performansla doğrulanmıştır^{11,12}. Ancak modeli geliştirenler, farklı ülkelerden hastaların dâhil edildiği çok merkezli ikinci bir çalışma gerçekleştirerek modelin rekabryasyonunu sağlamıştır¹⁰. Türkiye’deki YB hastalarında modelin ilk halinin öngörü yeteneğinin değerlendirildiği çalışmaların olduğu ve bu çalışmalardan birinin retrospektif, diğeryinin ise model ile ilgili düşük performans özellikler saptadığı görülmüştür^{13,14}. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, rekabrye edilen PRE-DELIRIC modelinin YB hastalarında öngörü yeteneğini prospektif olarak değerlendirmektir. Çalışmamızın, deliryumlu hastaları belirlemede kullanılması kolay, zaman tasarrufu sağlayan bir modeli doğrulayarak ülkemiz YB hemşireleri ve hekimleri için yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü, Yeri ve Zamanı

Bu tek merkezli prospektif çalışma, bir hastanenin 51 yataklı YB’sinde Mart 2022-Mayıs 2022 tarihleri arasında yürütüldü.

Araştırmanın Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Araştırmanın yürütüldüğü tarih aralığında YB’ye kabulü yapılan ve 24 saatten fazla izlenmesi beklenen, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edildi. Araştırmanın hariç tutulma kriterlerini; (a) YB’ye kabulde deliryumu mevcut olan, (b) Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası skoru -4 veya -5 puan olan (derin koma), (c) bilişsel bozukluğu, psikiyatrik hastalığı, nörolojik hasar öyküsü veya tanısı olan ve (d) dış kurum YB’den transfer edilen hastalar oluşturdu.

Araştırmanın Örnekleme

Araştırmanın örnekleme sayısını belirlemek için, araştırmanın dâhil edilme ve hariç tutulma kriterleri ile tarih aralıkları göz önünde bulundurularak, araştırmanın yapıldığı YB’nin 2021 yılında yatan hasta sayısına ulaşılmış ve ortalama 350 hastanın kriterleri karşıladığı bulunmuştur. Bunun sonucunda, evreni bilinen örnekleme hesaplamasıyla araştırma örnekleminin en az 183 hasta olması gerektiği ön görülmüştür.

Araştırmanın Veri Toplama Araçları ve Yöntemi

Araştırmanın verileri; “Hasta Tanıtım Formu”, “Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu”, “Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası” ve rekabrye edilmiş “PRE-DELIRIC model” ile toplanmıştır.

Hasta Tanıtım Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form, hastaların sosyo-demografik (Örn; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi vb.) ve klinik özelliklerine (Örn; yatış tanısı, komorbiditeler, MV durumu, YB’de yatış süresi vb.) ilişkin sorulardan oluştu.

Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu: Ely ve arkadaşları tarafından (2001) geliştirilen ölçek, YB’de deliryum tanılanması için en sık kullanılan ölçeklerdendir¹⁵. Ölçeğin sözel iletişim gerektirmemesi, iletişim kurma güçlüğü yaşayan hastalarda da (entübasyon, konuşma vb.) uygulanabilmesini sağlamaktadır. Ölçekte deliryum durumu; (1) bilinç durumu, (2) dikkat bozukluğu, (3) düşünce organizasyonunda bozulma ve (4) bilinç düzeyinde değişiklik olmak üzere dört madde üzerinden değerlendirilmektedir. İlk iki maddenin ve üçüncü veya dördüncü maddelerinden birinin deliryum lehine olması, hastada deliryumun pozitif olduğunu göstermektedir¹⁵. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akıncı ve arkadaşları tarafından (2005) yapılmış, duyarlılığının %65-69, özgüllüğünün %97 ve güvenilirliğinin (kappa=0.96) yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁶.

Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası: Yoğun bakım hastalarının sedasyon veya ajitasyon seviyesini değerlendiren bu skala, 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte merkezde yer alan “0” skoru, ideal seviyeyi (sakinlik ve uyanıklık) temsil ederken, “+4”e kadar

Rekalibre PRE-DELIRIC Modeli

olan skorlar artan ajitasyonu, “-5”e kadar olan skorlar ise artan sedasyon seviyesini göstermektedir¹⁷. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sılay ve Akyol (2018) tarafından yapılmış ve uygun psikometrik özellikler gösterdiği bildirilmiştir¹⁸.

PRE-DELIRIC Model: van den Boogaard ve arkadaşları tarafından (2012) geliştiren bu modelde deliryum riski 10 öngörücü açısından (yaş, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi [APACHE-II] skoru, kan üre düzeyi, varsa kullanılan morfin miktarı, sedatif kullanımı, metabolik asidoz, koma durumu, enfeksiyon durumu, planlı/acil YB yatışı ve yatış nedeni) değerlendirilerek hasta için bir risk skoru elde edilmektedir. Bu skora göre; 0%-20% arası düşük, >20%-40% orta, >40%-60% arası yüksek, >60% ise çok yüksek risk deliryuma işaret etmektedir⁹. Modelin ilk geliştirilme çalışmasında, işlem karakteristik eğrisi analizinin (ROC) 0.85 olduğu, düşük riskli ve çok riskli hastaları belirlemede duyarlılığının sırasıyla %80.7 ile %30, özgüllüğünün ise %74.7 ile %97.7 olduğu bildirilmiştir⁹. Rekalibrasyon çalışmasında ise modelin ROC eğrisi altında kalan alan değeri 0.77, duyarlılığı %70, özgüllüğü %73 saptanmıştır¹⁰.

Araştırmada deliryum değerlendirme için RASS ve CAM-ICU'nun birlikte olduğu aşamalı bir değerlendirme gerçekleştirildi. İlk aşamada hastanın uyanıklık ve cevap verme durumunu değerlendirmek için RASS kullanıldı. Hastanın deliryum değerlendirmesine uygunluğu için RASS puanının -3 ile +4 puan arasında olması beklenmektedir^{9,19}. İlk 24 saatlik yatışı içerisinde hastada, cerrahi işlemler gibi nedenlerden dolayı yüksek sedatif maruziyeti mevcutsa, gün içinde RASS skoru uygunluğu için tekrar değerlendirilmesi sağlandı. Hastanın uygun RASS puanını alması ile ikinci aşamada CAM-ICU değerlendirmesine geçilerek hastaların deliryum pozitifliği/negatifliği tespit edildi. Deliryum değerlendirme günde iki kez (gündüz ve gece vardiyası) olacak şekilde tekrarlandı.

PRE-DELIRIC modeline göre deliryum risk puanını belirlemek için, modelin geliştiricileri tarafından oluşturulan risk hesaplama aracı web sayfasından yararlanıldı

(<https://www.evidencio.com/models/show/608>).

Araştırmanın dâhil edilme kriterlerine uyan hastaların yatışlarını takiben ilk 24 saatin sonunda PRE-DELIRIC modeli kapsamında yer alan 10 risk öngörücüsüne yönelik veriler, araştırmanın yürütüldüğü YB koşulları ve özelliklerine göre toplandı (Tablo I).

Tablo I. PRE-DELIRIC Risk Öngörücülerine Göre Hastalardan Elde Edilen Veriler

PRE-DELIRIC öngörücüsü	Rekalibre edilmiş formül	Hasta verileri
Yaş	+0.0183×yaş	Araştırmanın yürütüldüğü YB'ye kabulde rutin olarak hasta veya yakınından alınan öykü ile elde edildi.
APACHE-II skoru	+0.0272×APACHE-II	Araştırmanın yürütüldüğü YB'nin hasta veri sisteminde rutin olarak hekim tarafından hesaplanmaktadır.
Kan üre düzeyi	+0.0141×üre (mmol/L)	Araştırmanın yürütüldüğü YB'ye kabulde rutin olarak hastadan alınan kan tetkiklerinden elde edildi. Modelde üre düzeyi mmol/L cinsinden hesaplanmaktadır. Araştırmanın yürütüldüğü YB'de üre düzeyi mg/dL olarak verildiği için, birimin mg/dL'den mmol/L'ye çevirilmesi sağlandı (http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/Urea_nitrogen.php).
Morfin kullanım durumu	+0: morfin kullanımı yok +0.1926: 0.01-7.1 mg/24 saat morfin +0.0625: 7.2-18.6 mg/24 saat morfin +0.2414: >18.6 mg/24 saat morfin	Araştırmanın yürütüldüğü YB'de opioid olarak intravenöz (IV) morfin veya fentanil kullanılmaktadır. Araştırmaya dâhil edilen bir hastanın fentanil alması durumunda, fentanil dozunu morfine çevirmek için; IV morfin 33 mg = IV fentanil 1 mg formülü kullanıldı (20).
Sedatif kullanım durumu	+0.6581, sedatif kullanımı mevcutsa	Araştırmanın yürütüldüğü YB'de sedatif kullanımı, tek veya kombine halinde propofol, midazolam, lorazepam veya deksmedetomidin olarak kabul edildi.
Metabolik asidoz	+0.1378, metabolik asidoz mevcutsa	Araştırmanın yürütüldüğü YB'ye kabulde rutin olarak hastadan alınan arteriyel kan gazı tetkiklerinden elde edildi. Metabolik asidoz için pH < 7.35, HCO ₃ ⁻ < 24 mmol/L olarak kabul edildi.
Koma durumu	+0: koma yok, +0.2578: ilaç ilişkili koma, +1.0721: çeşitli koma +1.3361: koma kombinasyonu	Araştırmanın yürütüldüğü YB'de koma durumu, RASS skorunun -4 veya altında olması olarak tanımlandı. Hastanın koma durumu, sedasyon ile ilişkiliyse “ilaç ilişkili koma”; sedasyona maruz kalmadan rutin olarak değerlendirilen Glasgow Koma Skalası (GKS)'na göre puan < 9 ise “çeşitli koma”; her iki neden varlığı mevcutsa “koma kombinasyonu” olarak sınıflandırıldı.
Enfeksiyon durumu	+0.4965, enfeksiyon mevcutsa	Araştırmanın yürütüldüğü YB'de, hastada kanıtlanmış veya güçlü enfeksiyon şüphesi nedeniyle başlanan antibiyotik tedavisi olarak değerlendirildi.
Yatış durumu	+0.1891, acil yatış mevcutsa	Araştırmanın yürütüldüğü YB'ye planlanmamış şekilde acil olarak yatışı gerçekleştirilen hastalar olarak tanımlandı
Yatış nedeni	+0: cerrahi hasta +0.1446: dahili/medikal hasta +0.5316: travma hastası +0.6516: nöroloji/nörocerrahi hastası	Araştırmanın yürütüldüğü YB'ye yatış tanısı ve nedenine göre tanımlandı (Örn; dahili/medikal sorunlar, cerrahi, travma, nöroloji/nörocerrahi).

YB: Yoğun Bakım; APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülmesi için Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar no: 2022-1/9) ve hastane yönetiminden gerekli izinler alındı. Araştırmaya katılacak hastalardan veya yakınlarından araştırmanın amacı, uygulama yöntemi ve elde edilmesi planlanan sonuçlar hakkında gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra katılımları için "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile sözlü ve yazılı izinleri alındı. Araştırmanın birincil ölçüm aracı olan PRE-DELIRIC modelin kullanılması için Dr. van den Boogaard'dan, diğer ölçüm araçlarının Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini sağlayan yazarlardan e-posta yoluyla izin alındı.

Araştırma Verilerinin Analizi

Araştırmadan elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programında uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Katılımcıların sosyo-demografik ve klinik durumuna ilişkin özelliklerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum; nitel değişkenlere ait değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Deliryum pozitif ve negatif hastalar arasındaki klinik sonuçlar, iki bağımsız örneklem t, Mann-Whitney U, χ^2 veya Fisher's exact test yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı. PRE-DELIRIC tahmin modelinin doğruluğunu değerlendirmek için ROC analizinden yararlanıldı ve AUROC eğrisi altındaki alan değerlendirildi. Model puanının duyarlılık ve özgüllük özellikleri hesaplandı. Tüm testler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

Araştırmanın örneklemini belirtilen tarih aralığında dâhil edilme kriterlerine uyan 188 hasta oluşturdu ve 56 hasta deliryum pozitifliği (Tablo II).

Örnekleme alınan hastaların yaş ortalaması 50.28 ± 10.11 yıl, yarısından fazlası kadın (%52.1) ve lise mezunuydu (%50.5). Hastalarda en çok var olan komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%45.2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (%26.1), böbrek yetmezliği (%25.5) ve diyabet (%21.8). Hastaların yatış nedeni daha çok respiratuvar sorunlardan kaynaklıydı (%41.0) ve yarısından fazlası MV desteği aldı (%59.0). Katılımcıların ortalama APACHE-II skoru 16.53 ± 7.08 puan, PRE-DELIRIC modele göre deliryum riski 17.15 ± 11.73 puan ve YB kalış süresi ortalama 10.22 ± 6.92 gün olarak saptandı.

Tablo II. Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Toplam (n=188)	Deliryum pozitif (n=56)	Deliryum negatif (n=132)	p
Yaş, ortalama±SS	50.28±10.11	58.70±9.72	48.18±8.56	0.001
Cinsiyet, n (%)				
	Erkek 90 (47.9)	29 (51.8)	61 (46.2)	0.484
	Kadın 98 (52.1)	27 (48.2)	71 (53.8)	
Eğitim düzeyi, n (%)				
	İlkokul 17 (9.0)	4 (7.1)	13 (9.8)	0.107
	Ortaokul 55 (29.3)	16 (28.6)	39 (29.5)	
	Lise 95 (50.5)	34 (60.7)	61 (46.2)	
	Lisans/lisansüstü 21 (11.2)	2 (3.6)	19 (14.4)	
Komorbiditeler, n (%)*				
	Diyabet 41 (21.8)	15 (26.8)	26 (19.7)	0.282
	Hipertansiyon 85 (45.2)	32 (57.1)	53 (40.2)	0.032
	Kalp yetmezliği 37 (19.7)	15 (26.8)	22 (16.7)	0.111
	KAH 29 (15.4)	12 (21.4)	17 (12.9)	0.138
	KOA 49 (26.1)	18 (32.1)	31 (23.5)	0.216
	Böbrek yetmezliği 48 (25.5)	18 (32.1)	30 (22.7)	0.176
	SVO 31 (16.5)	11 (19.6)	20 (15.2)	0.448
	Malignite 28 (14.9)	10 (17.9)	18 (13.6)	0.457
Yatış tanısı, n (%)				
	Respiratuvar sorunlar 77 (41.0)	21 (37.5)	56 (42.4)	0.693
	Sepsis/enfeksiyon 19 (10.1)	7 (12.5)	12 (9.1)	
	Travma 18 (9.6)	5 (8.9)	13 (9.8)	
	Post-op zlem/komplikasyon 29 (15.4)	8 (14.3)	21 (15.9)	
	İntoksikasyon 9 (4.8)	5 (8.9)	4 (3.0)	
	Kardiyak sorunlar 16 (8.5)	5 (8.9)	11 (8.3)	
	Diğer 20 (10.6)	5 (8.9)	15 (11.4)	
MV (invaziv/noninvaziv), n (%)	111 (59.0)	43 (76.8)	68 (51.5)	0.001
APACHE-II skoru, ortalama±SS	16.53±7.08	24.03±5.31	13.35±5.10	0.001
PRE-DELIRIC skoru, ortalama±SS	17.15±11.73	30.32±8.36	11.56±7.84	0.001
YB kalış süresi (gün), ortalama±SS	10.22±6.92	17.73±6.91	7.03±3.74	0.001

SS: Standart Sapma; KAH: Koroner Arter Hastalığı; KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; SVO: Serebrovasküler Olay; APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi; MV: Mekanik Ventilasyon; YB: Yoğun Bakım.

*: birden fazla komorbidite mevcudiyeti.

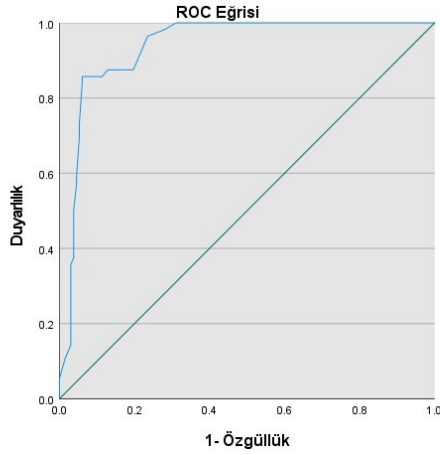
Deliryum gelişimi ile hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde, deliryum pozitif hastalarda negatif hastalara göre anlamlı olarak daha ileri yaş (58.70 ± 9.72 'ye karşı 48.18 ± 8.56 , $p=0.001$), hipertansiyon varlığı (%57.1'e karşı %40.2, $p=0.032$), daha fazla MV gereksinimi (%76.8'e karşı %51.5, $p=0.001$), daha yüksek APACHE-II skoru (24.03 ± 5.31 'e karşı 13.35 ± 5.10 , $p=0.001$) ve PRE-DELIRIC puanları (30.32 ± 8.36 'a karşı 11.56 ± 7.84 , $p=0.001$) ile daha uzun YB kalış süresi (30.32 ± 8.36 'ya karşı 11.56 ± 7.84 , $p=0.001$) mevcuttu (Tablo II).

Model Performansı

PRE-DELIRIC modelinin performansını değerlendirmek için deliryumlu hastalarda ortalama PRE-DELIRIC skoruna göre (30.32 ± 8.36) duyarlılığı ile özgüllüğü hesaplandı ve ROC eğrisi altındaki alan (AUROC) değerlendirildi. ROC eğrisine göre PRE-DELIRIC modelinin deliryumu öngörmedeki ayırt edici gücü, 0.937 (%95 güven aralığı: 0.903-0.972)

Rekalibre PRE-DELIRIC Modeli

olarak anlamlıydı ($p=0.001$) (Şekil 1). Yani, modelin deliryum pozitif ile deliryum negatif bireyleri ayırmadaki doğruluk oranını %93'tü. Analiz sonucunda, %19 kesme değeri ile modelin duyarlılığının %87.5, özgüllüğünün %87.1 olduğu belirlendi (Tablo III).



Şekil 1:

ROC eğrisine göre PRE-DELIRIC modelinin deliryumu öngörmedeki ayırt edici gücü

Tablo III. PRE-DELIRIC modeli için ROC eğrisi kesim noktaları

Kesme noktası (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Eğri altındaki alan	SH	p	%95 güven aralığı	
								Alt sınır	Üst sınır
19.0	87.5	87.1	87.2	87.4	0.93	0.018	0.001	0.903	0.972

SH: Standart hata

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, geçerliliği uluslararası olarak kabul görmüş bir deliryum tahmin modelinin rekalibre edilmiş halinin, ülkemiz YB hastalarındaki performansının değerlendirilmesi amaçlandı. Modelin deliryum pozitif ile negatif hastalarının ayırım derecesi 0.93 olarak, mükemmel düzeyde bir tahmin değerine sahipti^{20,21}. Modelin orijinal çalışmaları ve diğer kültürlerdeki hastalarda test edildiği çalışmalar incelediğinde, çalışmamıza benzer şekilde AUROC değeri 0.77-0.87 arasında değişen iyi-mükemmele yakın tahmin değerlerinin bildirildiği görülmektedir^{9,10,22,23}. Ülkemizde rekalibrasyon öncesi model ile yapılan benzer çalışmada, sonuçlarımızdan farklı olarak bu oran 0.65 olarak orta düzeyde bildirilmiştir¹⁴. Elde ettiğimiz yüksek AUROC değeri, çalışmamızdaki deliryum pozitif hastaların yüzdesi (%29.7) ile ilişkili olabilir. Nitekim AUROC değeri çalışmamızdan düşük olan çalışmaların deliryum

insidansının %9.9¹⁴, %21.4²⁴ ve %27.5²³ olduğunu görülmektedir. Ancak bu düşüncemizi desteklemeyen bazı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Miyamoto ve arkadaşlarının (2020) PRE-DELIRIC modeli test ettiği bir çalışmada, deliryum insidansı yüksek olmasına rağmen (%40), AUROC değeri 0.60 olarak bildirilmiştir²⁵. Benzer başka bir çalışmada yine deliryum insidansı %58, AUROC değeri orta düzey (0.71) olarak saptanmıştır¹¹.

Bu çalışma, PRE-DELIRIC skorunun %19'luk kesme değerinin, deliryum pozitif olanların %87.5'ini ve deliryum negatif olanların %87.1'ini doğru olarak tanımladığını göstermiştir. Ülkemizde yapılan benzer çalışma, çalışmamızdan farklı olarak daha düşük kesme puanına (%7.58) sahip olup, duyarlılığı daha yüksek (%88.2), özgüllüğü ise daha düşük (%49.6) saptanmıştır¹⁴. Modelin orijinal çalışmasında, model performansının %70 duyarlılık, %73 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir⁹. Sonuçlarımızın bu anlamda, benzer çalışmalara göre daha yüksek olduğu ve modelin daha iyi performans gösterdiği söylenebilir.

Deliryum, predispozan (yatkinlaştırıcı) ve presipitan (tetikleyici) olarak bildirilen çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Predispozan risk faktörleri genellikle YB'ye kabulden önceki hastanın sağlık durumu ile ilişkilidir ve geri döndürülebilir özellikte değildir²⁵. Bu faktörlere örnek olarak ileri yaş, demans, depresyon, kronik hastalık (örn. Hipertansiyon), görme veya işitme bozukluğu, tütün, alkol veya uyuşturucu kullanımı, APACHE-II skoru verilebilir^{26,27}. Buna karşılık presipitan risk faktörleri, YB'ye kabulde mevcut olmayan ve benzodiazepin kullanımı, dehidratasyon, hipoksemi, sepsis, metabolik bozukluklar, uyku yoksunluğu, MV ihtiyacı gibi değiştirilebilir risk faktörlerini temsil etmektedir²⁸⁻³⁰. Çalışmamızın sonuçları, deliryumun anlamlı olarak ileri yaş, hipertansiyon mevcudiyeti, daha fazla MV ihtiyacı, daha yüksek APACHE-II ve PRE-DELIRIC skoru ve daha uzun YB kalış süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna sonuçlara göre, predispozan faktörlerin çalışmamızda daha belirgin bir şekilde ön plana çıktığını ve literatürü desteklediğini söyleyebiliriz²⁹⁻³⁰.

Deliryumun komplikasyonlarını ve uzun süreli bilişsel işlev bozukluklarını önlemek için mümkün olan en erken anda tanımlanması önemlidir. Bu anlamda, hastanın yatak başında daha fazla vakit geçiren hemşireler deliryumun tanınmasında önemli rol oynamaktadır³¹. Hemşirelerin hastalarla sık ve sürekli temas halinde olması, hastada gelişebilecek dikkat, bilinç düzeyi ve bilişsel işlevlerdeki dalgalanmaları daha iyi gözlemleyebilmesini sağlamaktadır. Ancak, ülkemizde YB hemşirelerinin iş yükü çok fazladır. Ayrıca hemşirelerin çoğu CAM-ICU gibi değerlendirme araçlarının içeriği ve uygulaması hakkında yeterli bilgiye sahip değildir³². Bu durum, deliryumun düzenli olarak değerlendirilmesini

engellemektedir. PRE-DELIRIC gibi tahmine dayalı modellerin, deliryumun değerlendirilmesine yönelik engelleri ortadan kaldıracaklarını düşünmekteyiz. Modelin otomatik olarak hesaplanmasını sağlayan bir web sitesinin bulunması ile kolay ve hızlı olarak puanlanabilmesi, hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin iş yükünü artırmadan zaman yönetimine katkı sağlamaktadır. Ayrıca CAM-ICU ve ICDSC dışındaki bazı deliryum değerlendirme araçlarının subjektif bir yöntemle, yani bilinçli ve iletişim halindeki hastalara yöneltilen sorulara verilen yanıtlarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak PRE-DELIRIC modeli, hastanın bilinçli olmasına gerek kalmadan sağlık profesyonellerinin objektif verileri kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri, prospektif olarak yürütülmesi ve günde iki kez olacak şekilde (deliryumun dalgalı seyirini kaçırmamak için) geçerliliği kanıtlanmış araçlar ile (RASS, CAM-ICU) deliryumun değerlendirilmesidir. Bu çalışma, tek merkezde sınırlı bir örneklem ile yürütüldüğü için elde edilen sonuçlar genellenemez. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların diğer hastane hizmetleri ve popülasyonları ile çok merkezli, daha büyük bir örneklemle yürütülmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, rekabre edilmiş PRE-DELIRIC model, YB hastalarında deliryum riskini belirlemede iyi bir ayırt edicilik göstermiştir. Hemşireler ve hekimler, hesaplanması kolay ve klinik pratiğe katkı sağlayan bu modeli kullanarak hastalarda deliryum riskini tahmin edebilir ve erken dönemde gerekli önlemleri alabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09.02.2022

Karar No: 2022-1/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.E.D; Veri toplama ve işleme: Ö.E.D, G.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.E.D., G.Ç., Y.Y., N.K.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.E.D., G.Ç., Y.Y., N.K.G.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederek destek veren yoğun bakım hastaları ve ailelerine teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Reznik ME, Slooter AJC. Delirium Management in the ICU. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(11):59.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873.
3. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h2538.
4. Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. *Acute Crit Care.* 2019;34(2):117-125.
5. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-1379.
6. Zamoscik K, Godbold R, Freeman P. Intensive care nurses' experiences and perceptions of delirium and delirium care. *Intensive Crit Care Nurs.* 2017;40:94-100.
7. Elliott SR. ICU delirium: a survey into nursing and medical staff knowledge of current practices and perceived barriers towards ICU delirium in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2014;30(6):333-338.
8. Trogrlic Z, Ista E, Ponssen HH, et al. Attitudes, knowledge and practices concerning delirium: a survey among intensive care unit professionals. *Nurs Crit Care.* 2017;22(3):133-140.
9. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 2012;344:e420.
10. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):361-369.
11. Linkaitė G, Riauka M, Bunevičiūtė I, Vosylius S. Evaluation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for the patients in the intensive care unit. *Acta Med Litu.* 2018;25(1):14-22.
12. Cowan SL, Preller J, Goudie RJB. Evaluation of the E-PRE-DELIRIC prediction model for ICU delirium: a retrospective validation in a UK general ICU. *Crit Care.* 2020;24(1):123.
13. İnal MT, Memiş D, İnal V et al. Evaluation of Pre-Delirium Score in Intensive Care Patients. *J Turk Soc Intens Care.* 2018;16(1):26-29.
14. Sayılan S, Ozen V, Tosun B, Aydın Sayılan, A, Ozen N. Evaluation of the PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model in intensive care units in Turkey. *Authorea.* 2021;14:1-7.
15. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-1379.
16. Akıncı SB, Rezaki M, Özdemir H, ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeğinin Geçerlik Güvenilirlik Çalışması. *Türk Anest Rean Der.* 2005;33(4): 333-341.
17. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-1344.
18. Silay F, Akyol A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon-Ajitasyon ve Ağrı Değerlendirmesinde Kullanılan İki Ölçüm Aracının Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi.* 2018;22(2):50-65.
19. Smit L, Wieggers EJA, Trogrlic Z, et al. Prognostic significance of delirium subtypes in critically ill medical and surgical patients: a secondary analysis of a prospective multicenter study. *J Intensive Care.* 2022;10(1):54.
20. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(4):632-641.

Rekalibre PRE-DELIRIC Modeli

21. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315-1316.
22. Liang S, Chau JPC, Lo SHS, Bai L, Yao L, Choi KC. Validation of PREdiction of DELIRium in ICU patients (PRE-DELIRIC) among patients in intensive care units: A retrospective cohort study. *Nurs Crit Care*. 2021;26(3):176-182.
23. Sosa FA, Roberti J, Franco MT, Kleinert MM, Patrón AR, Osatnik J. Assessment of delirium using the PRE-DELIRIC model in an intensive care unit in Argentina. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):50-56.
24. Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care*. 2018;22(1):114.
25. Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, et al. Utility of a prediction model for delirium in intensive care unit patients (PRE-DELIRIC) in mechanically ventilated patients with sepsis. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e589.
26. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):90.
27. Magny E, Le Petitcorps H, Pociumban M, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in community-dwelling older adults admitted to hospital with this condition: A prospective case series. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193034.
28. Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, Josephson SA, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2249950.
29. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2015;43(1):40-47.
30. Mattar I, Chan MF, Childs C. Risk factors for acute delirium in critically ill adult patients: a systematic review. *International Scholarly Research Notices*, 2013;2013:1-10.
31. Olson T. Delirium in the intensive care unit: role of the critical care nurse in early detection and treatment. *Dynamics*. 2012;23(4):32-36.
32. Özsaban A, Acaroglu R. Delirium assessment in intensive care units: practices and perceptions of Turkish nurses. *Nurs Crit Care*. 2016; 21(5): 271-278.

Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma*

Süreyya SARIHAN¹, Gürkan Gurbay ASLAN¹, Türkan EVRENSEL², Hasan KOCAELİ³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Glioblastoma Multiforme (GBM) tanılı olgularımızda sağkalım ve prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. 2015-2020 arasında ortalama 5980 cGy (3400-6090) radyoterapi (RT) ile tedavi edilmiş 69 olgu, Ağustos 2021'de değerlendirildi. Ortanca izlem 12 ay (2-68) ve ortalama yaş 60 (39-77) idi. Total eksizyon, subtotal eksizyon ve biyopsi sırasıyla, %81, %15 ve %4 hastaya uygulanmıştı. RT ile eşzamanlı veya eşzamanlı ve adjuvan veya adjuvan temozolomid (TMZ), sırasıyla %10, %72 ve %9 olguya uygulandı. RT sonrası ilk değerlendirmede %89 (56/63) lokal kontrol, %11 progresyon (7/63) bulundu. Nörolojik düzelmeye %26 (10/38) olguda gözlemlendi. Nüks ortalama 7 ayda (3-46) %80 (50/62) olguda gözlemlenmiş olup son kontrolde olguların %85'si progrese idi (55/66). Tüm olgular için ortalama ve 2 yıllık genel sağkalım (GSK), 12 ay (3-69) ve %17 iken, hastaliksiz sağkalım (HSK) sırasıyla, 7 ay (3-55) ve %9 bulundu. Univaryat analizde konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ alanlarda, sadece RT alanlara göre ortalama GSK (18 vs 5 ay, $p < 0.005$) ve HSK (13 vs 5 ay, $p < 0.002$) daha iyi bulundu. Multivaryat analizde GSK için RT sonrası Karnofsky performans skoru ≥ 80 olması, adjuvan TMZ ≥ 5 kür almak, RT dozu ≥ 40 Gy anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Stupp ve arkadaşları, randomize çalışma ile konvansiyonel 60 Gy RT, eşzamanlı ve adjuvan TMZ alanlarda tek başına RT alanlara göre 2 yıl GSK'da anlamlı artış (%27 vs %11) bildirmiştir. İyi prognostik faktörleri olan GBM'li hastalarda, konvansiyonel 60 Gy RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ, standart tedavi yaklaşımı olup çalışmamızda bu olgularda 2 yıllık GSK %25 oranında elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma multiforme. Cerrahi. Radyoterapi. Temozolomid. Sağkalım.

Evaluation of Survival and Prognostic Factors in Our Glioblastoma Multiforme Patients: Retrospective Study

ABSTRACT

We aimed to evaluate survival and prognostic factors in our cases diagnosed with Glioblastoma Multiforme (GBM). 69 cases treated with a median of 5980 cGy (3400-6090) radiotherapy (RT) between 2015 and 2020 were evaluated on August, 2021. The median follow-up was 12 months (2-68), and median age was 60 (39-77). Total excision, subtotal excision and biopsy were performed in 81%, 15% and 4% of patients, respectively. Concomitant or concomitant and adjuvant or adjuvant temozolomide (TMZ) was administered to 10% and 72% and 9% of cases, respectively. In the first evaluation after RT, there was 89% (56/63) local control and 11% progression (7/63). Neurological improvement was observed in 26% (10/38) of cases. Relapse was observed in a median of 7 months (3-46) in 80% of cases (50/62) and 85% of cases (55/66) were progressed at the last control. The median and 2-year overall survival (OS) was 12 months (3-69), and 17%, while for disease-free survival (DFS) was 7 months (3-55), and 9%, respectively, for all cases. The median OS (18 vs 5 months, $p < 0.005$) and DFS (13 vs 5 months, $p = 0.022$) were found better in those who received conventional RT and concomitant TMZ than those who received RT alone in univariate analysis. In the multivariate analysis, Karnofsky performance score ≥ 80 after RT, ≥ 5 courses of adjuvant TMZ, and RT dose ≥ 40 Gy were found significant for OS ($p < 0.05$). In a randomized study, 2-year OS was reported as 27% (vs 11%) in those who received conventional 60 Gy RT and concomitant TMZ compared RT alone. Conventional 60 Gy RT with concurrent and adjuvant TMZ is the standard treatment approach in patients with GBM who have good prognostic factors, and in our study, 2-year OS was obtained in 25% of these cases.

Keywords: Glioblastoma multiforme. Surgery. Radiotherapy. Temozolomide. Survival.

Geliş Tarihi: 24.Ocak.2023
Kabul Tarihi: 16.Mart.2023

* 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde (Antalya, 26-30 Kasım 2021) poster bildiri olarak sunulmuştur.

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

Yazarların ORCID Bilgileri:
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798
Gürkan Gurbay ASLAN: 0000-0003-1441-3394
Türkan EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340
Hasan KOCAELİ: 0000-0003-4140-5955

Glioblastoma Multiforme (GBM), yetişkinlerde en sık görülen ve agresif malign beyin tümörüdür¹. WHO sınıflamasında grade (G) 4 glial tümör olarak tariflenmektedir². Ortanca görülme yaşı 65 olup erkeklerde 1,7 kat daha fazla görülmektedir³. Olguların %1'inde herediter kanser sendromları bulunmaktadır. Genç yaş ve iyi performans skoru olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmekte iken büyük tümör çapı (> 5 cm), talamik veya beyin sapı yerleşimi, tanı anında nörolojik defisit olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir¹.

GBM'in standart tedavisi makroskopik total eksizyon (MTE) olup subtotal eksizyon (STE) ve biyopsiye kıyasla sonuçları artırmaktadır⁴. Ancak riskli yerleşimde total rezeksiyon güç olup fonksiyonel açıdan fayda-zarar dengesi dikkate alınmalıdır. Cerrahi sonrası tedavi yaklaşımı ise radyoterapi (RT) ve kemoterapiyi (KT) içerir. Radyoterapi cerrahi yara iyileşmesinin ardından 4-6 hafta içinde başlanmalıdır⁵. 65 yaş altı ve Karnofsky performans skoru (KPS)> 70 olan olgularda 6 haftada 60 Gy RT optimal yaklaşım olup maksimum fayda sağlamaktadır⁶. İleri yaş ve KPS 50-70 olan hastalarda 3 haftada 40 Gy hipofraksiyone RT ile daha az yan etki ile benzer sağkalım gösterilmiştir⁷. KPS < 50 olanlarda ise daha kısa RT şemaları, tek başına KT veya destek bakım önerilmektedir.

GBM'lerin moleküler patolojisindeki gelişmeler yeni tedavilere olanak sağlamış olsa da prognoz açısından sınırlı fayda elde edilebilmiştir¹. %90'ı isocitrate-dehydrogenase (IDH)-wild tip olup prognoz daha kötü seyretmektedir³. DNA tamir proteini olan O6-metilguanil DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu ise bir alkilleyici ajan olan temozolomid (TMZ) ile tedavi yararı açısından öngörü sağlamaktadır^{1,3}. Stupp ve ark. nın randomize çalışmasının ilk sonuçlarında postoperatif RT'e eşzamanlı ve adjuvant TMZ eklenmesi ile ortanca (14,6 vs 12,1 ay) ve 2 yıl genel sağkalım (GSK) (%26,5 vs %10,4) artışı gösterilmiştir⁶. Sağkalım artışı özellikle MGMT metilasyonu olanlarda daha fazla görülmüştür⁸. Bu çalışma sonuçları ile birlikte GBM tedavisinde RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanımını standart hale gelmiştir.

Bu çalışma, kliniğimizde RT ve/veya TMZ ile tedavi edilen GBM'li olgularımızda sağkalım ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2015 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında birimizde tedavi edilmiş, histolojik olarak WHO G4 glial tümör tanısı almış, 18 yaş üstü 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (2022-20/5).

Veri değerlendirme zamanı için 1 Ağustos 2021 tarihi dikkate alındı. Ortanca izlem süresi 12 ay (2-68) idi. Hastalar klinik ve tedavi özelliklerine göre tabakalara ayrıldı. Genel sağkalım cerrahiden itibaren son kontrol veya ölüm tarihine kadar, hastalıksız sağkalım (HSK) cerrahiden itibaren son kontrol veya nüks/progressyon tarihine kadar hesaplandı. İstatistiki analiz SPSS 23.0 paket program (IBM, Corp, Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Genel ve hastalıksız sağkalım, Kaplan-Meier test ile hesaplandı. Univaryat ve multivaryat analiz için Cox regresyon modeli kullanıldı. P < 0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 60 (39-77) olup E/K oranı 46/23 idi (Tablo I). Preoperatif tümör çapı ortanca 45 mm (15-100) idi. Olguların %81'inde MTE, %15'inde STE uygulanmış olup 3 olguya (%4) biyopsi ile tanı konulmuştu. 19 olguda ortanca 30 mm (5-60) rezidü bulunuyordu. Nöbet öyküsü 17 (%35), nörolojik defisit 38 (%55) olguda bulunuyordu. MGMT, IDH-1 ve P53 mutasyonu sırasıyla; %58 (14/24), %65 (40/61) ve %63 (42/67) olguda bulundu. Ortanca P53 ve Ki-67 değerleri sırasıyla; %10 (%1-80) ve %30 (%2-60) idi. En fazla temporal bölge yerleşimi görülürken 9 olguda multifokal/multisentrik lezyon vardı.

Tablo I. Hasta özellikleri

Özellik	Ortanca (aralık), n, %
Yaş (yıl)	60 (39-77)
Erkek/kadın (n)	46/23 (%67/%33)
RT öncesi KPS	80 (40-100)
Preoperatif tümör çapı (mm)	45 (15-100)
Yerleşim (n)	
Frontal	6 (%9)
Parietal	8 (%11)
Temporal	24 (%35)
Birden fazla bölge	22 (%32)
Multifokal/multisentrik	9 (%13)
Cerrahi tipi (n)	
Makroskopik total eksizyon	56 (%81)
Subtotal eksizyon	10 (%14)
Stereotaktik biyopsi	3 (%4)
Rezidü tümör çapı (mm) (n: 19)	30 (5-60)
Tanıda nöbet varlığı (n)	17 (%35)
Tanıda nörolojik defisit (n)	38 (%55)
MGMT (+) (n: bulunan/bakılan)	14/24 (%58)
IDH-1 (+) (n: bulunan/bakılan)	40/61 (%65)
P53 (+) (n: bulunan/bakılan)	42/67 (%63)
P53 skor	%10 (%1-80)
Ki-67 skor	%30 (%2-60)

GBM'de Sağlık ve Prognostik Faktörler

Hastalar supin pozisyonda, maske ile sabitlendi ve bilgisayarlı tomografi ile simülasyon görüntüsü alındı. Simülasyon görüntüleri ile preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRI) eşleştirilerek hedef volümler oluşturuldu. Görünür hedef volüm anatomik bariyerler dikkate alınarak T1 görüntüdeki tümör volümü olarak konturlandı. Görünür hedef volüme 1,5-2 cm verilerek klinik hedef volüm ve 0,5 cm ile planlama hedef volüm oluşturuldu. Tedavi planları konformal teknikte, tek bir hedef, sınır ve doz modifikasyonu ile küçülen alan şeklinde 2 ayrı hedef veya simultane boost yöntemi ile oluşturuldu. RT, 6-15 MV foton enerjisi kullanılarak Linear accelerator cihazı ile uygulandı.

Cerrahi-RT intervali ortalama 46 gün (26-101) idi (Tablo II). Hastalara ortalama 5890 cGy (3400-6090) RT, 29 (10-33) fraksiyon (fx) ile uygulanmıştı. RT şemaları, konvansiyonel 6000 cGy/30 fx, modifiye konvansiyonel (simultane boost) 6090 cGy/29 fx ve hipofraksiyone 4005 cGy/15 fx şeklinde sıralanıyordu. Üç olguda diğer hipofraksiyone RT şemaları kullanılmıştı (< 40 Gy). Ortalama RT süresi 43 gün (15-79) idi. Olguların %83'ü (57/69) RT ile eşzamanlı ortalama 36 gün (5-45) TMZ aldı. Eşzamanlı TMZ 75 mg/m²/gün olarak uygulandı. Tedavi öncesi ortalama KPS 80 (40-100) olup tedaviden sonra ortalama 90 (30-100) bulundu. Nörolojik düzelme %26 (10/38) olguda gözlemlendi. İlk değerlendirmede %81 olguda lokal kontrol, %10 olguda progresyon vardı. Ölmüş veya değerlendirilmemiş 6 olgu bulunuyordu. Adjuvan TMZ, RT bitiminden 1 ay sonra olmak üzere 150-200 mg/m²/gün, ayda 5 gün olacak şekilde uygulandı. 56 olgu ortalama 4 kür (1-8) adjuvan TMZ almıştı.

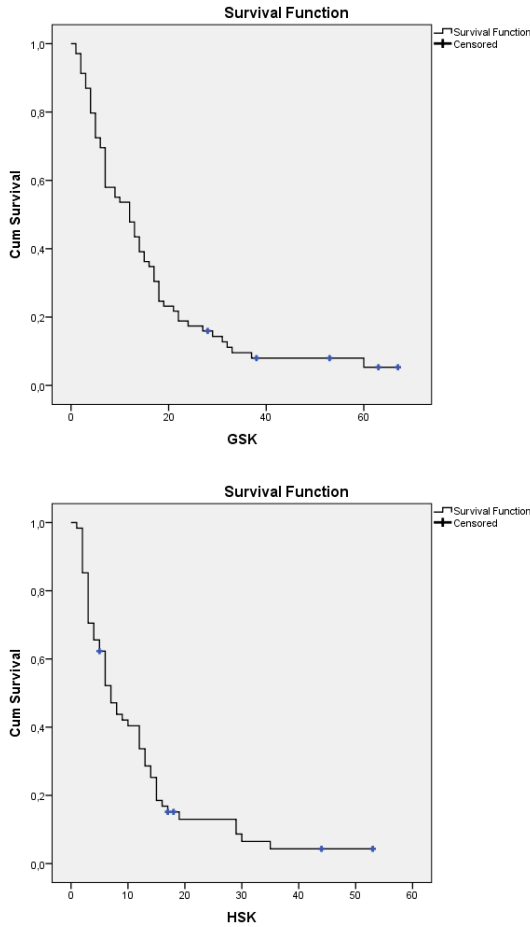
Radyoterapi alan tüm olgular için akut yan etki (YE) %75 (n: 52) olguda gözlemlenmiş olup G1-2 mukozit, cilt eritemi ve kısmi alopesi şeklindeydi. RT ile eşzamanlı TMZ alan %33 olguda (19/57) akut YE gelişti. Akut YE'ler, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış (n: 9), hiperglisemi ve KCFT bozukluğu (n: 4), derin ven trombozu (DVT) (n: 2), hiperglisemi (n: 1), trombositopeni (n: 1), anemi (n: 1), otoimmün hepatit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Hiçbir hastada G3 ve üzeri akut YE görülmedi. Adjuvan TMZ alanlarda akut G1-4 YE %46 olguda gözlemlenmiş olup, sitopeni (n: 10), trombositopeni (n: 6), genel durum bozukluğu (n: 4), febril nötropeni (n: 3), DVT (n: 1), immunsupresyon (n: 1), mukozit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Geç YE %40 olguda ortalama 7 ayda (2-43) gelişmiş olup, radyonekroz (RN) (n: 22, %32), psödoprogresyon (n: 5, %7) ve radyasyon ensefalopatisi (n: 1, %1,5) olarak sıralanıyordu.

Nüks ortalama 7 ayda (3-46) %80 (50/62) olguda gözlemlenmiş olup son kontrol/ölüm anında olguların %85'i progrese idi (55/66). Üç olguda yanıt değerlendirilmesi yapılamamıştı. Nüks sonrası cerrahi, KT ve RT öyküsü sırasıyla 13 (%26), 16 (%32) ve 5 (%10) olguda bulunuyordu. İkinci cerrahide 2 olguya MTE, 11 olguya STE uygulanmıştı. İkinci seri RT, 4 olguda ortalama 3780 cGy (2880-3960) /21 fx (16-22)

konvansiyonel RT ile, bir olguda iki ayrı lezyona 20 Gy/1 fx ve 30 Gy/5 fx stereotaktik RT ile uygulandı. Nükste ikinci hat KT ajanı olarak TMZ, bevacizumab-irinotekan veya procarbazine, carmustine, vincristine (PCV) kombinasyonları kullanılmıştı. Değerlendirme anında olguların 64'ü ölmüş, 4 olgu nüks ile, 1 olgu hastaliksız yaşıyordu. Ölüm nedeni, progresyon (n: 50), pnömoni (n: 5), pulmoner tromboemboli (n: 2), hepatit (n: 1), KT'e sekonder immunsupresyon (n: 1) olup 5 olguda bilinmiyordu. Ortalama, 1 ve 2 yıllık GSK, 12 ay (3-69), %48 ve %17 iken, HSK için bu değerler sırasıyla; 7 ay (3-55), %34 ve %9 bulundu (Şekil 1).

Tablo II. Tedavi özellikleri

Özellik	Ortalama (aralık), n, %
Cerrahi-RT intervali (gün)	46 (26-101)
RT süre (gün)	43 (15-79)
RT doz (centigray/fx)	5890 (3400-6090)/ 29 (10-33)
RT şema (n)	
6090 cGy /29 fx	14 (%20)
6000 cGy/30 fx	18 (%26)
5945 cGy/29 fx	1 (%1.5)
5940 cGy/33 fx	1 (%1.5)
5890 cGy/31 fx	1 (%1.5)
5880 cGy/28 fx	1 (%1.5)
5800 cGy/29 fx	5 (%7)
5760 cGy/32 fx	1 (%1.5)
5600 cGy/28 fx	1 (%1.5)
5400 cGy/30 fx	1 (%1.5)
5400 cGy/27 fx	2 (%3)
5200 cGy/25 fx	1 (%1.5)
4940 cGy/26 fx	1 (%1.5)
4620 cGy/22 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/21 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/18 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/15 fx	1 (%1.5)
4005 xGy/15 fx	14 (%20)
3738 cGy/14 fx	1 (%1.5)
3600 cGy/12 fx	1 (%1.5)
3400 cGy/10 fx	1 (%1.5)
RT doz (n)	
> 60 Gy	14 (%20)
50-60 Gy	33 (%48)
40-50 Gy	19 (%28)
< 40 Gy	3 (%4)
Tedavi tipi	
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (-)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (+)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (-)	7 (%10)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (+)	50 (%72)
Eşzamanlı TMZ süre (gün)	36 (5-45)
Adjuvan TMZ kür sayısı	4 (1-8)
RT sonrası KPS	90 (30-100)
RT sonrası 1. ay yanıt (n)	
Yanıtlı-stabil	56 (%81)
Progrese	7 (%10)
Exitus	3 (%4)
Değerlendirilmemiş	3 (%4)
Nüks (n)	50 (%72)
Nüks zamanı (ay)	7 (3-46)



Şekil 1.

Genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

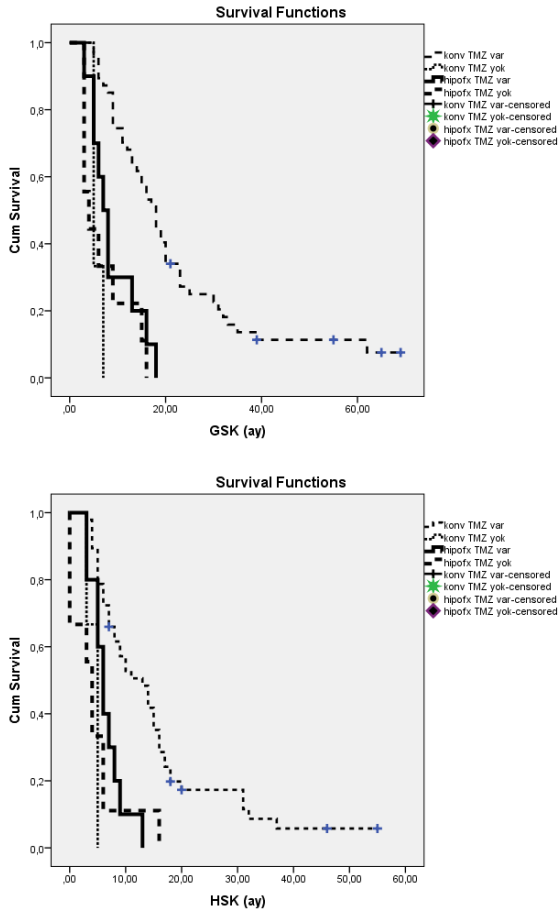
Univaryat analizde; GSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT öncesi KPS ≥ 80 olması ($p=0,018$), soliter tümör varlığı ($p=0,046$), MTE ($p=0,021$), MGMT metilasyonu ($p=0,002$), IDH-1 mutasyonu ($p=0,037$), > 40 Gy RT almak ($p=0,001$), > 50 Gy RT almak ($p=0,001$), > 60 Gy RT almak ($p=0,001$), konvansiyonel RT almak ($p=0,001$), eşzamanlı TMZ almak ($p=0,001$), eşzamanlı TMZ > 30 gün almak ($p=0,018$), eşzamanlı TMZ > 35 gün almak ($p=0,02$), RT sonrası KPS ≥ 70 olması ($p=0,001$), RT sonrası KPS ≥ 80 olması ($p=0,001$), adjuvan KT ≥ 5 kür almak ($p=0,001$), 1. ay yanıt olması ($p=0,001$), RN varlığı ($p=0,009$), konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ almak ($p=0,001$) olarak bulundu. HSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT öncesi KPS ≥ 80 olması ($p=0,0018$), MGMT metilasyonu ($p=0,034$), > 50 Gy RT almak ($p=0,018$), > 60 Gy RT almak ($p=0,015$), konvansiyonel RT almak ($p=0,024$), eşzamanlı TMZ almak ($p=0,04$), adjuvan KT ≥ 5 kür almak ($p=0,016$), RT sonrası KPS ≥ 70 olması ($p=0,043$), 1. ay yanıt olması ($p=0,001$), RN varlığı ($p=0,020$), konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ almak ($p=0,027$) olarak bulundu.

Multivaryat analizde (Tablo III) GSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT sonrası KPS ≥ 80 olması ($p=0,015$), adjuvan KT ≥ 5 kür almak ($p<0,046$), ≥ 40 Gy RT almak ($p=0,015$) iken HSK için RT öncesi KPS ≥ 80 olması ($p=0,034$), RT sonrası KPS ≥ 90 olması ($p=0,028$), tanıda nörolojik defisit yokluğu ($p=0,036$), eşzamanlı TMZ > 35 gün almak ($p=0,005$), adjuvan KT ≥ 5 kür almak ($p=0,008$) ve 1. ay yanıt ($p=0,001$) olarak bulundu. Konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ alanlarda (n: 47) sadece konvansiyonel RT alanlara göre (n: 3) GSK (ortanca: 18 vs 5 ay, 2 yıl: %25 vs %0) ve HSK (ortanca: 13 vs 5 ay, 2 yıl: %11,5 vs %0) anlamlı olmayan artış bulundu (Tablo III, Şekil 2).

Tablo III. Genel ve hastaliksız sağkalım için multivaryat analiz sonuçları

Özellik	GSK (ay)	P değeri	HR (95% CI)	HSK (ay)	P değeri	HR (95% CI)
RT öncesi KPS		0,28			0,034	16,03 (1,23-207,66)
< 80 (n: 19)	6			5		
≥ 80 (n: 50)	16			12		
RT sonrası KPS		0,015	6,88 (1,45-32,59)		0,95	
< 80 (n: 20)	6			5,5		
≥ 80 (n: 49)	16			10		
RT sonrası KPS		0,032	0,29 (0,09-0,90)		0,028	0,18 (0,04-0,03)
< 90 (n: 34)	9			6		
≥ 90 (n: 35)	16			10		
Tanıda nörolojik defisit		0,459			0,036	0,305 (0,10-0,92)
Yok (n: 31)	15			8		
Var (n: 38)	13			7		
Adjuvan KT		0,046	2,68 (1,01-7,06)		0,008	4,5 (1,48-13,69)
≤ 4 kür (n: 41)	9			6		
≥ 5 kür (n: 28)	20			15		
RT doz		0,015	0,03 (0,002-0,506)		0,60	
< 40 Gy (n: 3)	5			6		
≥ 40 Gy (n: 66)	13,5			9,5		
Tedavi tipi		0,40			0,88	
Konv RT ve eşz TMZ (n: 47)	18			13		
Konv RT (n: 3)	5			5		
Hipofx RT ve eşz TMZ (n: 10)	7			6		
Hipofx RT (n: 9)	4			4		
Eşzamanlı TMZ		0,60			0,005	14,76 (2,26-96,16)
≤ 35 gün (n: 39)	8			6		
> 35 gün (n: 30)	18			13,5		
1. ay yanıt		0,12			<0,001	30,44 (5,62-164,79)
Yanıtlı-stabil (n: 56)	16			9		
Progrese (n: 12)	5			3,5		

GBM'de Sağkalım ve Prognostik Faktörler



Şekil 2.
Tedavi tipine göre sağkalım eğrileri

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında birimizde konformal RT ile tedavi edilen GBM tanılı hastalarda sağkalım ve prognostik özellikler değerlendirilmiştir.

GBM tüm glial tümörlerin %57'sini oluşturmaktadır⁹. Primer tedavi yaklaşımı cerrahi ve adjuvan RT olup postop görüntülemelerde en az %98 rezeksiyon varsa anlamlı GSK artışı bildirilmektedir (13 vs 8,8 ay)¹⁰. Randomize bir çalışmada tek başına cerrahiye kıyasla adjuvan RT lehine anlamlı GSK artışı gösterilmiş olup en iyi sonuç 60 Gy RT dozu ile elde edilmiştir (sırasıyla; sadece cerrahi ile 18 hafta, 45 Gy RT ile 13 hafta, 50 Gy RT ile 28 hafta ve 60 Gy RT ile 42 hafta)¹¹. 60 Gy adjuvan RT dozu standart kabul edilmiş olup daha yüksek doz çalışmaları başarısız olmuştur¹².

2000'li yıllarda RT'e alkileyici bir ajan olan TMZ'in eklenmesi tedavide bir dönüm noktası olmuştur. Stupp ve ark.nın randomize çalışmasının uzun izlem sonuçları kemo-RT alanlarda anlamlı GSK (2 yıl, %27 vs %11) ve HSK (2 yıl, %11 vs %2) avantajı göstermiştir¹³. Zhao ve ark.nın 7 çalışma ve 1900 olguyu içeren metaanalizinde tek başına RT'e karşın

RT ile eşzamanlı ve/veya adjuvan TMZ alanlarda ciddi yan etki artışı olmaksızın sağkalım artışı bildirilmiştir¹⁴. Altı aydan daha uzun süreli TMZ kullanımı HSK avantajı gösterse de GSK açısından fayda bulunmamıştır¹⁵. Günümüzde standart tedavi yaklaşımı MTE sonrası RT ile birlikte eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanımını içerir.

GBM'li hastalarda genç yaş, iyi performans skoru, MTE, nörolojik semptom yokluğu ve tedavi yanıtı sağkalımı öngörebilecek olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmektedir. Curran ve ark.nın 3 RTOG çalışması ve 1578 hasta içeren çalışmasında hastalar, nonparametrik yinelemeli bölümlenme analizi (recursive partitioning analysis, RPA) ile prognostik özelliklerine göre sınıflanmıştır¹⁶. En önemli prognostik faktörler, yaş < 50 ve KPS ≥ 70 olarak bulunmuştur. Bu sınıflamada GBM'li olguları içeren RPA 3, 4 ve 5 prognostik grupları için ortalama sağkalım 9-18 ay ve 2 yıl GSK %6-35 bildirilmektedir. Bu çalışma sadece RT alan hastaları içermektedir. Kemo-RT'yi içeren güncel tedavi yaklaşımı ile de benzer şekilde RPA sınıflamasının önemi gösterilmiş olup RPA 3, 4 ve 5 prognostik grupları için ortalama GSK 10-21 ay, 2 yıl GSK %17-43 arasında bildirilmektedir¹⁷. Tedavi sonrası pseudoprogresyon ve RN ayırımı önemli olup kontrastlı MRI'a kıyasla fonksiyonel MRI görüntülemeleri ile sensitivite %70-90, spesifite %87-95 olarak bildirilmektedir¹⁸. Pseudoprogresyon ilk 3 ayda ve %10-30 oranında bildirilmektedir¹⁹. Tek başına RT alanlara kıyasla kemo-RT alanlarda RN oranı artmış olup (%27 vs %5) MGMT metilasyonu ve TMZ ile ilişkilendirilmiş ve bu olgularda anlamlı GSK artışı gösterilmiştir (22 vs 7 ay)²⁰.

Moleküler gelişmeler ışığında çeşitli moleküler faktörlerin GBM'li hastalarda önemi gösterilmiştir^{6,19,21}. DNA tamirinde rol alan MGMT metilasyonu, TMZ'a yanıt açısından olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (2 yıl GSK %49 vs %24)⁸. GBM'li olguların %10'unda IDH-1 ve P53 mutasyonu var olup daha genç yaş, daha iyi performans skoru ile daha iyi prognoz göstermektedir²². Adjuvan standart TMZ ile doz yoğun TMZ'yi karşılaştıran RTOG 0525 randomize çalışmasında MGMT, survivin, c-met, pmTOR ve Ki-67 protein ekspresyonu ile GSK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur²³. Bu çalışmada MGMT, yaş ve c-met ekspresyon düzeyine dayanan 3 yeni moleküler RPA sınıflaması oluşturulmuş ve ortalama GSK en iyi gruptan en kötü gruba doğru, sırasıyla 21.9, 16.6 ve 9.4 ay bildirilmiştir.

GBM'li olgular en fazla 65-75 yaş arasında görülmektedir⁹. İleri yaşta hastalarda da destek bakıma karşın MTE ve RT'nin sağkalım faydası gösterilmiştir^{24,25}. Komorbidite ve performans düşüklüğü nedeniyle standart tedaviyi alamayan bu hastalarda hipofraksiyone RT şemaları gündeme

gelmiştir. Randomize çalışmalar ile standart 60 Gy/30 fx rejime karşın 40 Gy/15 fx, 34 Gy/10 fx veya 25 Gy/5 fx uygulanan rejimler ile benzer sağkalım elde edildiği bildirilmektedir^{26,27,28}. MGMT metilasyonu olan hastalarda tek başına TMZ yeterli bulunmuştur²⁹. Perry ve ark.nın 40 Gy/15 fx RT tedavisine karşın aynı şema RT ve TMZ alan 65 yaş ve üstü 562 olguyu karşılaştırdığı çalışmalarında tüm olgularda ve özellikle MGMT metile olanlarda kombine tedavi lehine anlamlı sağkalım farkı bildirilmektedir (7.7 vs 13.5 ay)⁷. Perlow ve ark yaşlı olgularda 52.5 Gy/15 fx hipofx RT ve eşz TMZ'nin yan etkileri artırmadan daha yüksek biyolojik efektif doz ile anlamlı sağkalım artışı sağladığını bildirmektedir³⁰. Zorman ve ark. \geq 70 yaş GBM'li 169 olgu için yaş, performans skoru ve cerrahi tipine göre sınıflamaya dayanan tedavi stratejisi ile sonuçların arttığını bildirmekte olup yaşlı olgularda MGMT unmetile ise standart RT şemasının tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır²⁵.

Yeni tanıli GBM'in primer tedavisinde güncel gelişmeler ümit verici bulunmuştur. Akiyama ve ark.nın retrospektif çalışmasında standart tedaviye BCNU wafer ve bevacizumab eklenmesi ile anlamlı GSK (24 vs 15 ay) ve PFS (17 vs 7 ay) artışı bildirilmektedir³¹. Bir diğer gelişme "tumor-treating fields (TTF)" olarak adlandırılan ve tümör alanını kapsayacak şekilde kutanöz yolla düşük yoğunluklu (1-3 V/cm), orta frekans hızında (100-300 kHz) alterne elektrik akımı uygulanan bir tedavi yöntemidir³². Bu yolla mitotik aktivitenin engellenerek tümör proliferasyonunun inhibe edilmesi amaçlanmaktadır. Stupp ve ark.nın randomize çalışmasında standart tedaviye ek olarak günde 18 saat taşınır cihaz ile TTF uygulaması anlamlı GSK (21 vs 16 ay) ve HSK (6.7 vs 4 ay) artışı göstermiştir³³. Hasta uyumu yüksek olan bu tedavi ile %52 oranında hafif-orta cilt toksisitesi bildirilmektedir.

GBM'li olgularda standart tedavi ile 2 yıl GSK %27'e ulaşsa da ortalama 7 ayda hastaların %90'ında lokal nüks görülmektedir¹³. Olguların %78'inin tümör volümünün 2 cm çevresinde nüks ettiği bildirilmiştir³⁴. Nüks sonrası cerrahi, KT ve /veya RT'yi içeren salvaj tedaviler ile ortalama sağkalım 6-11 ay arasında bildirilmektedir^{19,35}. Semptomatik ve/veya büyük lezyonlarda maksimal rezeksiyon ile sağkalım yararı bildirilmiştir³⁶. Salvaj cerrahi ile birlikte veya tek başına hipofx RT veya stereotaktik RT, tümör volümü küçük olgularda faydalı bulunmuştur³⁷. Nüks sonrası tedavi başarısı için ilk tedavi sonrası en az 6 aylık interval, MTE, KPS \geq 70, tümör volümü < 50 cc ve genç yaş, anlamlı prognostik faktörler olarak bildirilmektedir³⁵. Sistemik tedavide tekrar TMZ, nitrozüre, VEGF inhibitörü (bevacizumab) gibi ajanlar kullanılabilir¹⁹. Tek başına bevacizumab'a karşın bevacizumab + RT ile HSK artışı (7.1 vs 3.8 ay) bildirilmiştir³⁸. TTF tedavisi nükslü olgularda da denenmiş ve 1048 olguyu içeren bir metaanalizde %48 dermatit yan etkisi ile birlikte 1 yıl GSK %47 bulunmuştur³⁹.

Tanı ve tedavideki gelişmeler; ileri görüntüleme yöntemleri, BRAFV600, H3K27M, FGFR, EGFR mutasyonu ve NTRK füzyonu gibi yeni moleküler belirteçlere yönelik hedeflenmiş tedaviler, immunoterapi ve viral onkogen tedavilerini kapsamakta olup çalışmalar devam etmektedir¹⁹.

Çalışmamızda ortalama yaş 60 olup 50 yaş altında sadece 9 olgu bulunuyordu ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı. MTE oranı %81 olup univaryat analizde sağkalım açısından anlamlı idi. RT öncesi ve sonrası yüksek KPS değerleri literatürle uyumlu olarak sağkalım açısından olumlu prognostik faktörler olarak bulundu. Univaryat analizde multisentrik tümör varlığı kötü prognoz gösterirken konvansiyonel RT ve TMZ almak olumlu prognoz göstergesiydi. En az 35 gün ve üstü eşzamanlı TMZ alanlarda HSK sağkalım daha iyi bulundu. Pseudoprogresyon %7, radyolojik RN %32 olguda görülmüş olup RN varlığı ve yanıt olması GSK ve HSK açısından daha iyi bulundu. 40 Gy ve üstünde doz alanlarda hem univaryat hem de multivaryat analizde sonuçlar anlamlı olarak daha iyi idi. Çalışmamızda MGMT metilasyonu 24 olguda değerlendirilmiş olup univaryat analizde GSK ve HSK açısından olumlu prognostik faktörler olarak bulundu. IDH-1 mutasyonu %65 bulundu ve GSK'ı olumlu etkiliyordu. Multivaryat analizde KPS, adjuvan TMZ kür sayısı, RT dozu GSK açısından, KPS, adjuvan TMZ kür sayısı, tanıda nörolojik defisit yokluğu, yanıt ve eşzamanlı TMZ kullanım süresi HSK açısından anlamlı idi.

Çalışmanın zayıf yönleri heterojen RT şemaları içermesi, multisentrik/multifokal olguları içermesi, MGMT metilasyonu değerlendirilen olgu sayısının az olması olarak sıralanabilir.

GBM, erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümördür. İyi prognostik faktörleri olan hastalarda konvansiyonel 60 Gy RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ standart tedavi yaklaşımıdır. Çalışmamızda iyi prognostik faktörleri olanlarda standart tedavi yaklaşımı ile literatüre benzer şekilde 2 yıl GSK %25, 2 yıl HSK %11.5 oranında elde edilmiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 20.12.2022
Karar No: 2022-20/5

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmanın istatistiksel analizi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD öğretim üyesi Prof. Dr Gökhan Ocakoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (1): 863-874.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 803-20.
3. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
4. Trifiletti DM, Alonso C, Grover S, et al. Prognostic implications of extent of resection in glioblastoma: analysis from a large database. *World Neurosurg*, 2017, 103: 330-340.
5. Press RH, Shafer SL, Jiang R, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: stratification by validated prognostic classification. *Cancer* 2020, 126 (14): 3255-3264.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352 (10): 987-96.
7. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (11): 1027-1037.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 997-1003.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018, 20 (suppl 4): iv1-iv86.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 2001, 95 (2): 190-8.
11. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979, 5 (10): 1725-31.
12. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6): 1635-42.
13. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase II study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 459-66.
14. Zhao Y, Wu J, Shi L. Adjuvant temozolomide for the treatment of glioblastoma: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44 (4): 132-137.
15. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (8): 1119-1126.
16. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 (9): 704-10.
17. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 24 (16): 2563-9.
18. Johnson DR, Glenn CA, Javan R, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of imaging in the management of progressive glioblastoma in adults. *J Neurooncol*, 2022, 158 (2): 139-165.
19. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*, 2020, 22 (8): 1073-1113.
20. Rusthoven KE, Olsen C, Franklin W, et al. Favorable prognosis in patients with high-grade glioma with radiation necrosis: the University of Colorado reoperation series. *Int J Radiat Biol Phys*, 2011, 81 (1): 211-7.
21. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC 26981-22981/CE3. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (1): 29-38.
22. Cheng H-B, Yue W, Xie C, et al. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013; 34: 3555-9.
23. Bell EH, Pugh SL, McElroy JP, et al. Molecular-based recursive partitioning analysis model for glioblastoma in the temozolomide era: a correlative analysis based on RTOG 0525. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (6): 784-792.
24. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, 2007, 356 (15): 1527-35.
25. Zorman MJ, Webb P, Nixon M, et al. Surgical and oncological score to estimate the survival benefit of resection and chemoradiotherapy in elderly (≥ 70 years) glioblastoma patients: a preliminary analysis. *Neurooncol Adv*, 2022, 4 (1): vda007.
26. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (9): 1583-8.
27. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (9): 916-26.
28. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (35): 4145-50.
29. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly. The NOA-08 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13 (7): 707-15.
30. Perlow HK, Prasad RN, Yang M, et al. Accelerated hypofractionated radiation for elderly or frail patients with a newly diagnosed glioblastoma: A pooled analysis of patient-level data from 4 prospective trials. *Cancer* 2022, 128 (12): 2367-2374.
31. Akiyama Y, Kimura Y, Enatsu R, et al. Advantages and disadvantages of combined chemotherapy with carmustine wafer and bevacizumab in patients with newly diagnosed glioblastoma: a single-institutional experience. *World Neurosurg*, 2018, 113: e508-e514.
32. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, et al. Tumor treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer*, 2021, 124 (4): 697-709.
33. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*; 318 (23): 2306-2316.
34. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16 (6): 1405-9.

35. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol*, 2011, 98 (1): 1-14.
36. Patel M, Au K, Easaw JC, et al. Repeat resection in recurrent glioblastoma (3rGBM) trial: a randomized care trial. *Neurochirurgie*, 2022, 68 (3): 262-266.
37. Bunevicius A, Sheehan JP. Radiosurgery for glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*, 2021, 32 (1): 117-128.
38. Tsien C, Pugh S, Dicker AP, et al. Randomized phase II trial of re-irradiation and concurrent bevacizumab versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): initial outcomes and RT plan quality report. *Int J Radiat Biol Phys*, 2019, 105 (1) Supplement, S78, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.539>.
39. Li X, Jia Z, Yan Y. Efficacy and safety of tumor-treating fields in recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164 (8): 1985-1993.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrata ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA¹, Ferda Şöhret KAHVECİ², Nermin KELEBEK GİRGİN³,
Remzi İŞÇİMEN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Acıbadem Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sürekli renal replasman tedavisinin (SRRT) etkinliği ekstrakorporeal devrenin sürdürülebilmesi için etkin bir antikoagülasyona bağlıdır. Çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalarda SRRT hayat kurtarıcıdır. SRRT’de antikoagülasyon olarak kullanılan rejyonel sitrata antikoagülasyonu (RSA) ve sistemik heparin antikoagülasyonu (SHA) tercihi sitratan akümüülasyonunun tehlikeleri in-vivo etkinliğinin öngörülebilmesi ve SHA’nın kanama komplikasyonları nedeniyle halen tartışmalıdır. Bağımsız değişkenleri en aza indirerek RSA’ya karşı SHA’nın SRRT üzerindeki etkisini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan bu çalışma; aynı hastaların her iki koagülasyon yönteminin farklı zamanlarda kullanıldığı ilk diyalizlerine ait parametreler karşılaştırarak gerçekleştirildi. 2018 Eylül ve 2019 Eylül ayları arasında SRRT uygulanan 102 hasta incelenmiş çeşitli nedenlerden dolayı antikoagülasyon yöntemi değiştirilen 11 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda RSA yöntemi SRRT’de kullanıldığına SHA yöntemi kullanılmasına göre filtre ömrünün (%95 CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) ve ultrafiltrasyon hızının (%95 CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. Bununla birlikte grupların başlangıç ve bitiş elektrolit, üre, kreatinin ve pH değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). RSA özellikle kanama komplikasyonu olabilecek SRRT yapılacak kritik hastalarda SHA yerine kullanılabilir güvenli ve etkili antikoagülasyon yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Rejyonel sitrata antikoagülasyonu. Sürekli renal replasman tedavisi. Sistemik heparin antikoagülasyonu. Kritik hasta.

Comparison of the Efficacy and Safety of Regional Citrate versus Systemic Heparin Anticoagulation on Continuous Renal Replacement Therapy with Critically Ill Patients: A Retrospective Study

ABSTRACT

The efficacy of continuous renal replacement therapy (CRRT) depends on effective anticoagulation to maintain the extracorporeal circuit. CRRT is crucial in critically ill patients with multiple organ failure. The choice of regional citrate anticoagulation (RCA) and systemic unfractionated heparin anticoagulation (SHA) used as anticoagulation in CRRT is still controversial because of the citrate accumulation, the unpredictability of citrate’s in-vivo efficacy and the bleeding complications of SHA. The purpose of this study was to evaluate the effect and safety of RCA versus SHA on CRRT by minimizing the independent variables, was conducted by comparing the first dialysis of the same patients using both methods at different times. Between September 2018 and September 2019, 102 patients who underwent CRRT were examined and 11 patients whose anticoagulation method was changed due to various reasons were included in the study. The filter life time (95% CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) and ultrafiltration rate (95% CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) is statistically higher in RCA group. However no significant differences were observed via initial and final values of electrolyte, urea, creatinine and, pH in two groups ($p>0,05$). RCA is a safe and effective anticoagulation method that can be used especially in critically ill patients undergoing CRRT who may have bleeding complications.

Keywords: Regional citrate anticoagulation. Systemic heparin anticoagulation. Continuous renal replacement therapy. Critically illness.

Geliş Tarihi: 31.Ocak.2023

Kabul Tarihi: 24.Mart.2023

Dr. Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0533 354 50 80
E-posta: pinarkaya@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA: 0000-0002-8428-8245
Ferda Şöhret KAHVECİ: 0000-0003-4820-2288
Nermin KELEBEK GİRGİN: 0000-0002-5882-1632
Remzi İŞÇİMEN: 0000-0001-8111-5958

Renal replasman tedavisi akut renal yetmezlik (ARY) gelişen kritik hastalarda renal fonksiyonlara destek vermek ve sürdürülebilmesini sağlamak için kullanılan bir tedavidir¹. Kritik hastaların çoğu hemodinamik olarak stabil olmayan hipotansif hastalar olduğu için sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) intermitan tekniklere göre genellikle tercih edilir². Sistemik heparin antikoagülasyonu (SHA) ve rejyonel sitrat antikoagülasyonu (RSA) SRRT’de kullanılan antikoagülasyon yöntemleridir. Kidney Diseases Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları SRRT için antikoagulan yöntemi olarak rejyonel sitrat kullanımını önermekle birlikte bu öneriyi destekleyen fazla çalışma bulunmamaktadır³. Sistemik heparin koagülasyonunun SRRT’de kullanımı yıllarca ilk tercih olarak kullanılması rağmen heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve kanamaya yol açarak hayatı tehdit eden durumlara neden olabilir⁴. Rejyonel sitrat infüzyonunda ekstrakorporeal sisteme filtre öncesi sitrat verilmekte sonrasında kalsiyum bağlanarak kalsiyum bağımlı koagülasyon inhibe olmaktan daha sonra kalsiyum-sitrat kompleksleri filtrasyon ile temizlenmektedir⁵. Birçok çalışmada antikoagülasyon yöntemi olarak RSA kullanılması daha uzun filtre ömrü ile ilişkilendirilmiştir⁵. Bununla birlikte 2020 yılında yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada RSA uygulanan hastalar daha uzun filtre ömrüne sahip olmalarına rağmen daha yüksek mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir². İki yöntemin karşılaştırılmasında elimizde kanıt düzeyi düşük çalışmalar bulunmaktadır². RSA kullanımı hasta bazında in vivo olarak birçok metabolik komplikasyonla ilişkilendirilmiştir². Bilgimiz dahilinde aynı hastada koagülasyon yönteminin değiştirilip her iki yönteminde kullanıldığı ve bu sıradaki ortalama arter basınçlarının (OAB), vazoaktif ilaç ve kan ihtiyaçlarının, laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. RSA ve SHA yöntemlerinin etki ve yan etkilerini araştırmak amacı ile yapılan çalışmamızda, hastadan hastaya değişen in vivo koşulları en aza indirebilmek için aynı hastaların farklı zamanlarda uygulanan RSA ve SHA yöntemleri karşılaştırıldı. Bu amaç ile ilk kez RSA ve SHA’nın kullanıldığı diyalizlere ait elektrolit, üre, kreatinin ve pH değişimleri, filtrasyon hızları, filtre ömürleri, diyaliz süresindeki vazoaktif ilaç ve kan ihtiyaçları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik komite izni alındıktan sonra (etik kurul karar no:2019-14/9) 2018-Eylül ve 2019-Eylül ayları arasında SRRT tedavisi alan erişkin yoğun bakım hastasının verileri incelendi her iki antikoagülasyon yönteminin de kullanıldığı hastaların ilk RSA kullanılan SRRT’leri ve ilk SHA kullanılan SRRT’leri incelendi. SHA yöntemi kullanılan SRRT Grup-SHA

ve RSA yöntemi kullanıldığı SRRT Grup-RSA olarak adlandırıldı. Aynı hastalarda farklı zamanlarda uygulanmış SRRT’lerin başlangıcındaki ve bitişindeki ardışık organ yetmezliği skorları (SOFA), ortalama arter basınçları (0., 2., 12. ve 24. saat), diyaliz süresince yapılan kan transfüzyonları, vazoaktif ajan ihtiyaçları, ateş varlığı, diyaliz başında ve sonunda bakılan laboratuvar parametreleri (üre, kreatinin, kan şekeri, trombosit sayısı, elektrolitler (Na, K, Ca, Mg) ve arter kan gazı değerleri (pH, pCO₂, pO₂, laktat ve NaHCO₃) kaydedildi.

Biyoistatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS26.0: SPSS; Chicago, II, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırılmalarında bağımsız gruplarda t-test, normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U Test kullanıldı. İlişkili iki örneklemden elden edilen iki ortalamanın arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için bağımlı örneklem t-test ve bootstrap kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada 2018 Eylül ve 2019 Eylül ayları arasındaki SRRT uygulanan 102 yoğun bakım hastasının verileri incelendi, bunlardan 15 hastada çeşitli nedenlerden ötürü (Tablo I) her iki antikoagülasyon yönteminin de kullanıldığı tespit edildi, fakat bunlardan 4 tanesinin verilerinde eksiklik olduğu için 11 hastaya ait veriler karşılaştırıldı.

Hastalar $57,91 \pm 6,1$ (Ort \pm SD) yaşında olup %63,64’ü (n:7) erkekti. ARY nedeninin %81,8 (n:9) sepsis, %18,18’ininde (n:2) hastanın da travma olduğu tespit edildi. Travma nedeniyle ARY gelişen her iki hastada başta kanama olasılığı nedeniyle antikoagülasyon yöntemi olarak RSA kullanılmış sonraki diyalizlerinde ise antikoagülasyon yöntemi olarak SHA’ya geçilmişti. Sepsis tanılı 6 hastada ise ilk olarak SHA kullanılmış, SRRT filtrelerinde tıkanma nedeniyle etkin diyaliz yapılamamış antikoagülasyon yöntemi olarak sitrata geçilmiş, yine sepsis tanılı 3 hastada başta trombositopeni nedeniyle sitratlı SRRT başlanmış sonrasında hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmesi üzerine antikoagülasyon yöntemi olarak heparin kullanılmaya başlanmıştı.

Filtre ömrü ve Ultrafiltrasyon hızı

SRRT’de RSA kullanıldığında SHA kullanılmasına göre filtre ömrünün (%95 CI: [1.25-53.29]; $p=0,042$) ve ultrafiltrasyon hızının (%95 CI: [9.43-64.20]; $p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü.

Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonu

Hemodinami ve kan transfüzyonu

Grup-SHA ve Grup-RSA arasında hastaların diyalizinde 0,2,12 ve 24. saatte bakılan OAB'lerin arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Hastaların SRRT sürecinde kan ihtiyaçları ve vazoaaktif ajan ihtiyacı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Laboratuvar parametreleri

Her iki grupta SRRT başında ve bitiminde hesaplanan SOFA, üre, kreatinin, trombosit elektrolit ve laktat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p> .05$) bikarbonat değerleri Grup-RSA'da anlamlı olarak yüksek tespit edildi (%95 CI: [-48.41-12.13]; $p=0,02$). Bununla birlikte başlangıç ve bitiş pH değerleri arasında her iki grupta fark tespit edilmedi. Tüm değerler Tablo I'de gösterildi.

Tablo I. Sürekli renal replasman tedavisi başlangıcı ve bitişindeki laboratuvar parametreleri

Parametre (Ort ±SS)	Grup-RSA (n:11)	Grup-SHA (n:11)	p
Kreatinin başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	2.3± .96	2.5±1.23	.53
Kreatinin son mg/ dL (Ort ±SS)	1.23±.92	1.1± .81	.50
Üre başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	122 ±62.28	118± 50.74	.78
Üre Son mg/ dL (Ort ±SS)	54±38.57	63± 49.67	.18
Platelet ortalama $\times 10^3$ hücre/ml (Ort ±SS)	171± 104.69	162.82± 63.78	.73
Filtre-ömrü saat (Ort ±SS)	67± 81	40.54±34.87	.03
Ultrafiltrasyon hızı ml/saat	118±51.34	81± 38.63	.02
Na başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	140±5.5	139± 5.2	.93
Na son mEq/L (Ort ±SS)	141± 2.6	137±6.6	.16
Kalsiyum başlangıç mg/dL (Ort ±SS)	8.33± .96	8.66±1.1	.12
Kalsiyum son mg/dL (Ort ±SS)	8.68± .59	8.75±.70	.82
İyonize Kalsiyum başlangıç mmol/L (Ort ±SS)	1.23± .26	1.26± .12	.76
İyonize Kalsiyum son mmol/ L (Ort ±SS)	1.21± .19	1.27±.1	.36
Potasyum başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	4.1± .56	4.26±.54	.41
Potasyum son mEq/L (Ort ±SS)	3.27± .58	3.37± .53	.56
Magnezyum başlangıç mg/ dL (Ort ±SS)	2.05± .27	2.05± .20	.89
Magnezyum son mg/ dL (Ort ±SS)	1.95± .25	1.79± .12	.07
Laktat başlangıç mmol/ L (Ort ±SS)	20.64± 11.77	23.72± 11.79	.3
Laktat son mmol/ L (Ort ±SS)	24.36± 27.41	22.27± .87	.74
Bikarbonat başlangıç mEq/L (Ort ±SS)	21.03± 4.8	21.25± 4.3	.92
Bikarbonat son mEq/L (Ort ±SS)	27.75± 7.3	23.42± 2.9	.02
pH başlangıç değeri (Ort ±SS)	7.27± .07	7.31±.09	.052
pH son değeri (Ort ±SS)	7.50± .08	7.48±.05	.35

Ort ± SS; ortalama ± standart sapma

Komplikasyonlar

Her iki grupta SRRT sırasında sepsis, ateş, ciddi kardiyak ritim bozukluğu, gastro intestinal kanama varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç

ARY'nin SRRT ile tedavisi; hemodinamik açıdan stabil olmayan kritik hastalar için hayati önem taşır. SRRT'nin sürdürülebilmesi için ekstrakorporeal

devrede etkin bir antikoagülasyon yönteminin kullanarak devreyi koagülasyondan korumak gereklidir. Bu amaçla en sık kullanılan antikoagülasyon yöntemi SHA'dır⁵. Antikoagülasyon yöntemi olarak RSA ile SHA kullanımı arasında bildirilen en büyük fark filtre yarı ömrünün RSA'da daha uzun olmasıdır⁶. On bir randomize kontrollü çalışmanın karşılaştırıldığı bir meta analizde SHA kullanıldığında ekstrakorporeal devrenin kaybının RSA kullanımına göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızda SRRT'de uygulanan antikoagülasyon yöntemlerinin in vivo faktörler en aza indirilerek karşılaştırılması amaçlanmış ve bunun için aynı hastada farklı zamanlarda her iki koagülasyon yöntemi ile yapılan ilk SRRT'ler karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda önceki çalışmalarla benzer şekilde^{2,5} RSA kullanılan SRRT uygulamasında filtre ömrü daha uzun ve filtrasyon hızının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

RSA ile SRRT özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda önerilmektedir³. RSA'nın temel prensibi ekstrakorporeal devre içine infüze edilen bir molekül sitratın, bir molekül iyonize kalsiyumu (iCa) bağlaması sonucunda iCa seviyesini 0,25-0,4 mmol/l hedef aralığına düşürmesidir². Sonrasında sitrat-kalsiyum kompleksinin yaklaşık %50'si hemofiltrasyon yoluyla devreden uzaklaştırılır. Bu konsantrasyonda iCa seviyesinde plazmada koagülasyon kaskadı engellenir ve filtre ömrü uzar⁵. Birçok sitrat protokolünde denge sağlanması için hastalara filtre sonrası kalsiyum infüzyonu yapılır². Ektrakorporeal devre giriş ve çıkış iCa değerlerinin ölçümü ve sitrat ve kalsiyum replasmanının buna göre ayarlanması bu yüzden gereklidir⁷. Sistemik bir antikoagülasyon ajanının kanama riskini artırarak transfüzyon ihtiyacını artıracığı öngörülmekte bunun için SHA yerine RSA önerilmektedir³. 2004 yılında yapılan bir çalışmada ciddi kanama komplikasyonları sadece SHA ile bildirilmiş, aynı çalışmada kan transfüzyonu ihtiyacı RSA uygulanan SRRT'lerde çok daha az bulunmuştur⁸. Toplam 14 çalışmadan elde edilen verilerinin incelendiği bir çalışmada ise RSA'nın kullanıldığı SRRT'de kanama riski belirgin olarak düşük bulunmuştur⁹. Kan transfüzyonu gereksinimleri konusunda oldukça az çalışma bulunmakla birlikte filtrenin pıhtılaşma ile tıkanması da yaklaşık olarak 200 ml kan kaybına yol açarak kan transfüzyonuna ihtiyacı artırabilir⁵. Bizim çalışmamızda da filtre ömrü RSA uygulanan SRRT grubunda uzun olarak tespit edilmesine rağmen her iki gruba kan ürünlerinin diyaliz sırasında transfüzyonları ve kanama komplikasyonları arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.

Metabolik ve üremik kontrolün sağlanması SRRT tedavisinin amacına ulaşmasını sağlar¹. Güncel yapılan bir çalışmada üremik kontrolün RSA ile yapılan SRRT'de daha iyi olduğu gösterilmiştir¹⁰. Asit-baz dengesinin korunması da bir diğer önemli

noktadır. RSA kullanılan SRRT'lerde bir mol sitrat 3 mol bikarbonata metabolize olur⁵. Bu durum RSA kullanılan SRRT'lerde daha çok metabolik alkaloz ile karşılaşılacağı öngörülse de son güncel bir çalışmada fark olmadığı tespit edilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda üremik kontrol açısından ve bikarbonat Grup RSA'da yüksek çıksa da her iki grubun başlangıç ve bitiş pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Oksijen bağımlı olarak sürdürülebilir sitrat metabolizması organ yetmezliği ve şok tablosu bulunan kritik hastalarda yavaşlayarak veya tamamen durarak sitrat birikimine yol açabilir⁵. Bu hastalarda SRRT sırasında sitrat kullanımı hastanın mortalite riskini artırabilir. Bununla birlikte başlangıç laktat seviyeleri yüksek olsa dahi sitratın laktatta daha etkin azalmaya yol açabileceğini ilk saatlerde laktatı düşürdüğü görülerek kullanılabilceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur^{5,12}. Bizim çalışmamızda RSA kullanılan ve SHA kullanılan SRRT'lerin laktat klirensleri arasında herhangi bir fark tespit edilemedi.

RSA kullanılan SRRT sırasında kalsiyum kaybı olağandır². Kalsiyum-sitrat bileşiğinin ağırlığı yaklaşık olarak 300 Da olduğu için membranı kolayca geçerek kaybedilir. Kalsiyum replasmanı ve iyonize kalsiyumun (iCa) izlenmesi RSA kullanılan SRRT'ler için gereklidir. Kalsiyum replasmanı yapılmadığında normal kalsiyum seviyesinin idamesi için paratiroid hormonu salgılanacak ve kanda normal iyonize kalsiyum seviyesi elde edilene kadar kemiklerden kalsiyum emilecektir. Uzun süreli RSA ile yapılan SRRT sonrası kemik fraktürleri bildirilmiştir¹³. Prospektif gözlemsel bir çalışmada iCa seviyesinin 1,12 ve 1,20 mmol/l arasında tutulduğunda paratiroid hormonun salgılanmadığı tespit bildirilmiştir¹⁴. Aynı hastaların farklı koagülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan ilk SRRT'lerini karşılaştırdığımız çalışmamızda Grup-RSA ve Grup-SHA arasında plazma kalsiyumu ve iyonize kalsiyum açısından herhangi bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızın limitasyonları; retrospektif olmasından dolayı bazı veri kayıpları mevcuttur. Aynı zamanda çalışmanın sonuçlarını doğrulamak için örneklem grubu geniş daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine de insan metabolizmasının değişkenliği düşünülürse in-vivo bağımsız değişkenleri en aza indirmek için aynı hastaların farklı koagülasyon yöntemleri kullanılan ilk diyalizlerinin ele alındığı bilgimiz dahilindeki ilk çalışmadır.

Sonuç olarak RSA özellikle kanama komplikasyonu olabilecek SRRT yapılacak kritik hastalarda kullanılabilcek filtre ömrü SHA'ya göre uzun antikoagülasyon yöntemidir. RSA ve SHA hasta özelliklerine göre tercih edilerek etkin ve güvenli olarak kullanılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 04 Eylül 2019
Karar no: 2019-14/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: P.K, F.K, N.K.G, R.İ; Veri Toplama ve İşleme: P.K; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.K, F.K, N.K.G, R.İ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İstatistiksel analiz konusunda verdiği destek için Doğu Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Burcu Kaya Kızılöz'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Fearly N, Baldwin I, Bellomo R. The effect of circuit "down-time" on uraemic control during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Resusc* 2002; 4:266-70.
2. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1-11.
3. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2: 1-138.
4. MacEwen C, Watkinson P, Winearls C. Circuit life versus bleeding risk: the impact of achieved activated partial thromboplastin time versus achieved filtration fraction. *The Apher Dial* 2015; 19:259-66.
5. Kindgen-Miles D, Bradenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:450-4.
6. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med*. 2015;41: 2098-110.
7. Slowinski T, Morgea S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in presence of liver failure; the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19:349.
8. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30:260-265.
9. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J and Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20:144.
10. Kalb R, Kram R, Morgena S, et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *The Apher Dial* 2013; 17:202-212.
11. Park JS, Kim GH, Kang CM, et al. Regional citrate anticoagulation with citrate superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011; 26:68-75.
12. Khadzhyonov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2017; 45:e941-e946.

Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagulasyonu

13. Kingele M, Seiler S, Poppleton A, et al. The gap between calculated and actual calcium substitution during citrate anticoagulation in an immobilised patient on renal replacement therapy reflects the extent of bone loss: a case report. *BMC Nephrol* 2014; 15:163.
14. Raimundo M, Crichton S, Lei K, et al. Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels, *Nephron Clin Pract* 2013; 124:124-131.

Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması

Sefa IŞIKLAR¹, Rifat ÖZPAR²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, Bursa.

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

ÖZET

Beyin gelişimi ve çeşitli patolojik durumlar corpus callosum (CC) morfolojisini etkiler. Son çalışmalar, CC indeksini (CCI) yetişkin multipl skleroz hastalarında beyin atrofi için bir belirteç olarak önermişti. Ancak pediatrik dönemde beyin atrofi ve hidrosefali durumunda CC'deki kantitatif veriler bildirilmemişti. Çalışmamızın amacı CC'nin doğrusal ölçümlerinin, bölgesel oranlarının ve CCI'nin normatif verilerini oluşturup, atrofi ve hidrosefali hastalarında bu verilerdeki değişimi araştırmaktır. Bu retrospektif çalışmaya CC'nin normatif verileri için, 2012-2020 yılları arasında beyin manyetik rezonans görüntülemesi yapılan 0-18 yaş arası hastalardan üç boyutlu T1 ağırlıklı sekansı olup normal radyolojik anatomiye sahip 722 hastayı (340 [%47,09] kadın) seçtik. Patolojik CC değerlendirmesi için 30 atrofi ve 25 hidrosefali hastasını dahil ettik. CC'nin antero-posterior (AP) uzunluğunu, genu, truncus ve splenium kalınlıklarını 3D Slicer'la ölçtük. Bölgesel CC oranlarını ve CCI'yi, CC kalınlıklarını AP uzunluğuna oranlayarak hesapladık ve sonuçları SPSS (ver.28) ile analiz ettik. 0-18 yaş grubunda normal CCI ortalaması 0,40'dı. Ancak beyin gelişiminin hassas olduğu yaşamın ilk 30 ayında CCI 0,29-0,39 arasındaydı. Pediatrik dönemde CCI'nin beyin atrofi için eşik değeri 0,37 iken, hidrosefali durumunda ise 0,29'du ($p<0,001$). Normal Genu/AP oranı 0,160; truncus/AP oranı 0,095; splenium/AP oranı ise 0,148'di. Bölgesel CC kalınlıklarının en hızlı büyümesi 7-18 ay arasındaydı. Genu ve truncus'un benzer gelişim dönemleri (0-6 ay, 7-18 ay, 19-48 ay, 4-18 yaş) olmasına rağmen splenium'un ergenlik döneminde ayrı bir gelişim dönemi vardı. Doğrusal CC ölçümlerinde ve indekslerinde cinsiyet faktörünün önemsiz olduğunu bulduk. Beyin atrofi ve hidrosefali hastalarının tespitinde karmaşık ve zaman alıcı olan hacimsel değerlendirme öncesi çalışmamızın sunduğu CC normatif verilerinin ve eşik değerlerinin yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Corpus callosum. İndeks. Beyin atrofi. Hidrosefali. Pediatri

Investigation of the Corpus Callosum Index to Detect Atrophy and Hydrocephalus Patients in the Pediatric Age Group: Retrospective MRI Study

ABSTRACT

Brain development and various pathological conditions affect corpus callosum (CC) morphology. Recent studies have suggested the CC index (CCI) as a marker for brain atrophy. In this study, we investigated the ability of linear measurements of CC, regional ratios, and normative data of CCI to discriminate between patients with atrophy and hydrocephalus in the pediatric period. For this retrospective study, we included patients aged 0-18 who underwent brain magnetic resonance imaging between 2012 and 2020 with a three-dimensional T1-weighted sequence. We included 722 individuals (340 females) with normal radiological anatomy for normal CC data, 30 patients for atrophy, and 25 for hydrocephalus. We measured the anteroposterior (AP) distance of the CC and the genu, truncus, and splenium thicknesses with 3D Slicer. We calculated regional CC ratios and CCI by dividing CC thicknesses by AP distance and analyzed the results with SPSS (ver.28). In the 0-18 age group, the normal mean CCI was 0.40. However, the CCI was between 0.29 and 0.39 in the first 30 months of life when brain development is sensitive. In the pediatric period, the cut-off value of CCI for brain atrophy was 0.37, while it was 0.29 for hydrocephalus. The fastest growth of regional CC thicknesses was between 7-18 months. Although the genu and truncus had similar developmental periods, the splenium had a different developmental period during adolescence. We think that our study's normative CC data and cut-off values before volumetric evaluation, which is complex and time-consuming in patients with brain atrophy and hydrocephalus, are instructive.

Keywords: Corpus callosum. Index. Brain atrophy. Hydrocephalus. Pediatrics

Geliş Tarihi: 20.Şubat.2023

Kabul Tarihi: 24.Mart.2023

Dr. Sefa IŞIKLAR
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı,
Görükle Kampüsü Bursa.
Tel: 0224 29 40 658
E-posta: sefaisiklar@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:
Sefa IŞIKLAR: 0000-0002-2070-5193
Rifat ÖZPAR: 0000-0001-6649-9287

Corpus callosum (CC), kontralateral hemispherium cerebri'ler arasındaki en büyük komissural yapıdır. Bu kompakt beyin beyaz cevher yapısı homotopik ve heterotopik kortikal ve subkortikal alanlar arasında iletişimi sağlayan 200 milyon sinir lifine sahiptir^{1,2}. Anatomik olarak CC'nin bölümlerinin birbirinden ayırt edilmesini sağlayan net işaretler yoktur. Ancak sağ ve sol hemispherium cerebri'lerin benzer fonksiyonel bölgeleri birbirine bağlayan ön, orta ve arka olmak üzere üç alt bölgesi vardır³. Anterior CC, rostrum ve genu bölgelerinden oluşmaktadır. Rostrum, lamina terminalis'den başlar, giderek kalınlaşarak öne ve yukarı doğru devam eder. Ani yön değişikliği ile arkaya dönen lifler genu bölgesini oluşturur. Anterior CC bölgesi fronto-bazal korteks, prefrontal korteks ile anterior singulat alanı birbirine bağlar⁴. Orta CC'nin ön tarafında truncus adı verilen gövde bölgesi ve truncus'un devamında genellikle fokal daralma gösteren isthmus bölgesi bulunur¹. Isthmus, fornix'in CC'nin alt tarafı ile birleştiği yerden başlar. Truncus, precentral korteksi, bu bölgeye komşu olan insula ve gyrus cinguli'leri birbirine bağlar. Isthmus ise gyrus precentralis, gyrus postcentralis ve birincil işitsel alanların iletişimde görevlidir^{4,5}. CC'nin en arka kısmı olan splenium isthmus'un cisterna ambiens'e doğru kalınlaşması ile oluşur. Bu bölgeden temporal, oksipital ve parietal kortekslerden gelen kallozal lifler geçiş yapar^{1,4}.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), CC mid-sagittal kesitte konkavitesi aşağı bakan yayvan bir "C" harfine benzetilebilir⁶. Mid-sagittal MRG'lerde yapılan çeşitli çalışmalarda doğumdan itibaren CC'nin beyin gelişimiyle uyumlu olarak kalınlaştığı belirtilmiştir⁷⁻¹¹. Bu durumun CC'deki akson çapı büyümesi ve lif miyelinasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir⁵. Yani CC kalınlığı hemisferlerin gelişimini yansıtır. Ancak CC'nin anormal incelmesinin çeşitli patolojik durumların yansıması olabilir^{12,13}. CC'nin patolojik görünümünde belirli bir kısmında (fokal) ya da yapısının tamamında (diffüz) incelme olabilir^{7,14}. CC'nin incelmesinin birincil nedeni hipomyelinizasyona neden olan beyin beyaz cevher hastalıklarıdır. İkincil nedenler ise hipoksik-iskemik ensefalopati, hidrosefali, dismiyelinizan ve demiyelinizan durumlardır^{12,14}. Bazı yazarlar multipl skleroz (MS) ve çeşitli epileptik durumlarda da CC morfolojisinde anormallikler bildirmiştir¹⁵⁻¹⁷. Bu nedenlerle CC'nin farklı bölümlerinin kalınlığının değerlendirilmesi klinik olarak önemlidir.

Çeşitli çalışmalar MS'in yaygın aksonal kayba bağlı olarak (Wallerian dejenerasyonu) beyin atrofisine neden olduğu ve bu durumun CC'yi önemli ölçüde etkilediğini bildirmiştir^{18,19}. Bu nedenle MS hastalarında CC dikkati üzerine çekmiştir. Figueira ve ark., MS hastalarında beyin atrofisi için bir belirteç olarak CC indeksini (CCİ) önermişti²⁰. Bu yazarlar mid-sagittal MR kesitinde CC'nin genu, truncus ve

splenium kalınlıklarının toplamını CC'nin anterior-posterior uzunluğuna oranlayarak CCİ'yi hesaplamışlardı. Klinik uygulamada CCİ'nin, CC alanı ve CC hacmi ile karşılaştırıldığında diğer yöntemlerle güçlü korelasyona sahip olduğu ve diğer yöntemlere göre daha hızlı ve güvenilir olduğu bildirildi^{21,22}. Ayrıca Gonçalves ve ark., CCİ ile tüm beyin hacmi arasında güçlü bir korelasyon bulmuştu²².

Pérez-Martín ve ark. yetişkinlerde CCİ'nin normatif verilerini bildirmişti²³. Ancak bildiğimiz kadarıyla pediatrik dönemde CCİ'nin normatif verilerini bildiren çalışma yoktu. Bu nedenle bu çalışmanın ilk amacı CCİ'nin yaş gruplarına özgü referans verilerini oluşturmaktır. Pediatrik dönemde beyin atrofisinde ve hidrosefalide CCİ'nin performansını araştıran herhangi bir çalışma da yoktu. Bu nedenle bu çalışmanın ikinci amacı CCİ'nin beyin atrofisi ile hidrosefali hastaları arasında ayırım yapıp yapamayacağını da test etmektir. Bazı araştırmacılar çalışmamızda CCİ'yi hesaplayabilmek için ölçtüğümüz CC kalınlıkları ile pediatrik dönemde CC'nin gelişimini ve cinsiyetler arası farklılığını değerlendirmişti^{7,11,24,25}. Çalışmamızın üçüncü amacı ise CC gelişiminin yaşa ve cinsiyete özgü farklılıklarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonunun Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11.01.2023 tarih ve 2023-1/25 sayılı kararı ile bu çalışmanın yapılmasını onayladı. Bu çalışma kohortu, daha önce başka araştırmalarda kullandığımız pediatrik hastaları içermektedir⁶. 2012-2020 yılları arasında MRG'si olan 0-18 yaş grubu hastalar radyolojik görüntülerin arşivleme ve aktarımının sağlandığı çevrimiçi sistem (Picture Archiving and Communication System [PACS]) kullanılarak retrospektif olarak incelendi (Centricity RIS 4.2 Plus PACS system [General Electric]). Bu çalışma normal pediatrik bireyler ile beyin atrofisi ve hidrosefalisi olan bireylerde yapılmıştır. Normal pediatrik bireylerin araştırmaya dahil edilme kriterleri başka bir çalışmamızda ayrıntılı olarak bildirilmiştir²⁶. İlk kriter CC'nin doğru mid-sagittal kesiti üzerinden ölçüm yapabilmek için hastaların MR protokolünde bir üç boyutlu (3B) T1 ağırlıklı sekansa sahip olmasıydı. İkinci kriter pediatrik nöroradyolog tarafından hastaların "normal radyolojik anatomiye" sahip olduğunu bildirmesiydi. Üçüncü kriter ise katılımcıların hem nicel hem de nitel olarak araştırmaya uygun olduğunu belirlemektir. Nicel olarak, bu çalışma katılımcılarının global beyin atrofi indeksi, Evans indeksi ve difüzyon ağırlıklı MRG'leri (yaşa uygun miyelinasyonu saptamak için) normal sınırlar içinde olmalıydı. Niteliksel olarak radyoloji bilgi sistemi ve hastane bilgi sistemi kayıtlarına göre

Pediatric Corpus Callosum İndeksi

bireylerin herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı bulunmamalıydı.

Baş ağrısı, konvülsiyonlar veya yalnızca bir kez nöbet benzeri aktivite şüphesi dışında herhangi bir serebral veya serebellar patolojisi olan pediatrik hastalar normal CC grubuna dahil edilmedi. Patolojik CC değerlendirmesi beyin atrofisi ve hidrosefali tanısı almış pediatrik hastalarla yapıldı. Hidrosefali grubu için ex vacuo ve tümöral hidrosefali dışındaki hastalar çalışmaya alındı. Atrofi hastaları grubu global atrofi, beyaz cevher atrofisi, kortikal atrofi, fokal atrofi (frontoparietal ve frontotemporal atrofi) ve hemiatrofi (sadece bir beyin hemisferinin atrofisi) hastalarından oluşmaktaydı. Beyin atrofisi hastaları radyolojik Evans indeksi 0,30 üzeri ve global beyin atrofi indeksi 0,25 altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Beyin MR görüntüleri, 3 Tesla MR cihazında (Achieva 3.0 T TX; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) 8 kanallı SENSE Head Coil (in vivo) kullanılarak elde edildi. Bu çalışma için 3D-T1 ağırlıklı Fast Field Echo (FFE) MR sekansı kullanılmıştır. Bu sekans voksel boyutu $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ve kesit kalınlığı 1 mm olan 160 ardışık sagittal yada aksial kesitten oluşmaktaydı. Görüntü alanı 250 mm; tekrarlama zamanı (time repetition [TR]): 8,2 ms; dinleme zamanı (time echo [TE]): 3,8 ms; flip angle (FA): 80; imaj matrisi: 240 x 240'dı.

Corpus Callosum'un Doğrusal Ölçüm Analizi

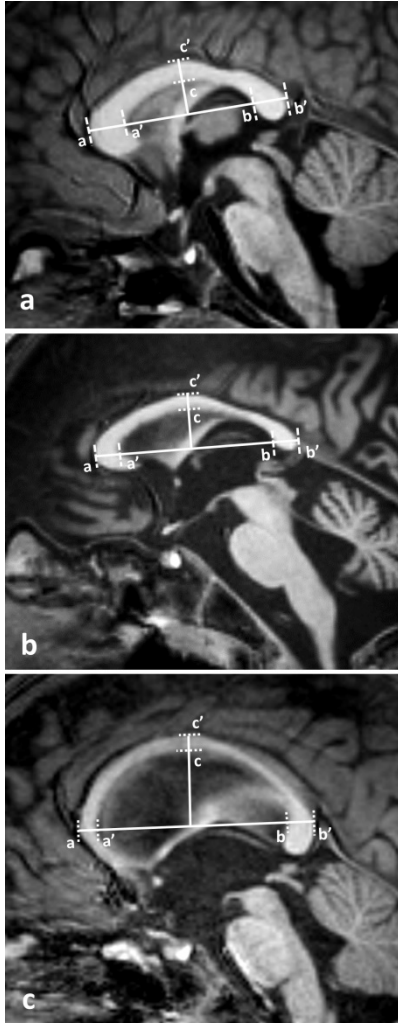
Görüntüler 3D Slicer v.4.10.2 (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, ABD) ile analiz edildi ve bu programın elektronik kumpası kullanılarak lineer ölçümler yapıldı. Bölgesel CC oranları ve CCİ, Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Windows) programı yardımıyla hesaplanmıştır.

CC doğrusal ölçümleri, tıbbi görüntüleme tekniklerinde on yıllık deneyime sahip tek bir gözlemci (SI) tarafından yapıldı. Rastgele seçilen yetmiş MRG, gözlemci içi güvenilirliği analiz etmek için anatomist birinci yazar (SI) tarafından, gözlemciler arası güvenilirliği analiz etmek için radyolog doktor olan ikinci yazar (RÖ) tarafından tekrar ölçüldü. Her pediatrik birey için mid-sagittal düzlemde Figueira ve ark. tarafından önerilen yönteme göre CC'nin toplamda dört doğrusal ölçümünü yaptık²⁰. Mid-sagittal düzlem 3D Slicer'in kesit kesişmeleri (*slice intersections*) yardımıyla ayarlanmıştır. Bunun için ölçüm yapılacak mid-sagittal kesit aksial ve koronal planlar üzerinden 3D Slicer programının kafa biçimlendirme bileşeni (*head reformat widget*) kullanılarak ayarlanmıştır. Hem aksial hemde koronal kesit üzerinden fissura longitudinalis cerebri hattı ile ventriculus tertius hattının kesişiminden geçen ve septum pellicidum'un net izlendiği mid-sagittal kesit bu çalışmada

kullanıldı. İlk ölçüm CC'nin genu bölgesinin en ön noktası (a) ile splenium'un en arka noktası (b') arasındaki en büyük anteroposterior (AP) mesafe ölçülerek yapıldı. CC'nin AP hattına paralel olarak CC'nin AP ekseninin önünde genu bölgesinin en ön noktası (a) ve en arka noktası (a') arasındaki mesafe genu kalınlığı, AP ekseninin arkasında splenium bölgesinin en ön (b) ve en arka noktası (b') arasındaki mesafe ise splenium kalınlığı olarak ölçüldü. CC'nin AP eksenine dik olan ve orta noktasından CC'nin üst noktasına kadar uzanan bir kraniyokaudal hat oluşturuldu. Bu hattın CC'nin truncus bölgesine komşu en alt noktası (c) ile en üst noktası (c') arasındaki mesafe ise truncus kalınlığı olarak ölçüldü (Şekil 1). CC indeksi genu, truncus ve splenium kalınlıklarının toplamının CC'nin AP uzunluğuna oranlanarak hesaplandı. Ayrıca genu, truncus ve splenium bölümleri ayrı ayrı CC'nin AP uzunluğuna oranlandı. Bu şekilde CC bölgelerine özel indeksler olan genu/AP, truncus/AP ve splenium/AP oranları oluşturuldu²³.

Biyoistatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS ver.28.0 yazılımı kullanıldı (IBM Corp. Release 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Pediatrik popülasyonda yaş grupları arasındaki karşılaştırma için Tek Yönlü Varyans Analizi testi (ANOVA) yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanıldı. Cinsiyetler arası karşılaştırmada Student t testi (parametrik veriler için) veya Mann-Whitney U (parametrik olmayan veriler için) testi kullanıldı. Yaş ve ölçümler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini belirlemek için Pearson ve Spearman Rank korelasyon testleri kullanıldı. Beyin atrofisi ve hidrosefalisi olan pediatrik bireylerde tarama tanı aracı olarak CC ölçümlerinin ve oranlarının duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC (*Receiver Operating Characteristic*) analizi yapıldı. ROC eğrisinin altındaki alan (*Area Under the ROC Curve* [AUC]), her oranın ayırt edici özelliğini vurguladı. CC morfolojisinin tüm doğrusal ölçümleri, gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği belirlemek için rastgele 70 MRG'de birinci yazar (SI) ve ikinci yazar (RO) tarafından tekrarlandı. Tüm ölçümlerin güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayıları (*intraclass correlation coefficient* [ICC]) kullanılarak hesaplandı, $p < 0,05$ anlamlı seviyeler olarak kabul edildi.



Şekil 1.

Pediatric bireylerin mid-sagittal üç boyutlu T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde corpus callosum indeksinin (CCI) hesaplanması için anteroposterior uzunluk (a-b' uzunluğu), genu kalınlığı (a-a' uzunluğu), splenium kalınlığı (b-b' uzunluğu) ve truncus kalınlığı (c-c' uzunluğu) ölçümü. Corpus callosum'un kalınlıklarının toplamına anteroposterior uzunluk oranlanarak CCI hesaplanmıştır. Şekil 1a'da dört yaşında normal erkek pediatik bireyin CCI'si 0,41'di. Şekil 1b'de dört yaşında beyin atrofi epilepsi hastasının CCI'si 0,31'di. Şekil 1c'de ise on yaşında hidrosefali hastasında CCI 0,19'du.

Bulgular

Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri

0-18 yaş arası 9127 pediatik hastanın beyin MRG protokollerini retrospektif olarak inceledik. Bu hastalardan 1492 hastada 3D-T1 ağırlıklı MRG sekansları vardı. Bu hastaların MRG raporlarında “normal” radyolojik anatomiye sahip olduğu belirtilen ve kantitatif değerlendirmemizden (Evans indeksi

0,3'ten küçük, global atrofi indeksi 0,25'ten büyük olan) geçen 722 pediatik bireyi normal CC grubumuza dahil ettik. Çalışmamızın normal grubu 382 (%52,91) erkek ve 340 (%47,09) kadından oluşmaktaydı. Yirmi üç farklı yaş aralığındaki 0-18 yaş arası hastalarda CC bölgelerinin doğrusal ölçümü ile yaş grupları arasındaki gelişimsel farklılıkları değerlendirdik. 0-3 yaş arası 6 aylık dönemler için 8 alt grup ve 4-18 yaş arası 12 aylık dönemlerde 15 alt grup tanımladık. Bu çalışmada tanımlanan 23 farklı yaş grubunun cinsiyete göre nicel durumunu Tablo I'de sunuyoruz.

Tablo I. Çalışmaya alınan normal pediatik popülasyonun yaş (ay) ve cinsiyet gruplarına göre kantitatif ve oransal dağılımı.

Yaş Grubu	Ay Aralığı	Erkek Birey Sayısı	Kadın Birey Sayısı	Toplam Sayı	Grup Yüzdesi (%)
0	0-6	16	15	31	4,29
	7-12	17	25	42	5,82
1	13-18	16	26	42	5,82
	19-24	19	17	36	4,99
2	25-30	21	16	37	5,12
	31-36	18	15	33	4,57
3	37-42	19	15	34	4,71
	43-48	20	13	33	4,57
4	49-60	23	24	47	6,51
5	61-72	30	17	47	6,51
6	73-84	25	11	36	4,99
7	85-96	23	14	37	5,12
8	97-108	20	12	32	4,43
9	109-120	11	12	23	3,19
10	121-132	12	12	24	3,32
11	133-144	13	10	23	3,19
12	145-156	10	10	20	2,77
13	157-168	12	10	22	3,05
14	169-180	11	15	26	3,60
15	181-192	10	21	31	4,29
16	193-204	13	10	23	3,19
17	205-216	11	10	21	2,91
18	217-228	12	10	22	3,05
0-18	0-228	382	340	722	100,00

Hidrosefali hastalarında CC değerlendirmesi için başka bir çalışmamızda kullandığımız 25 hidrosefali hastası (11 kadın, 14 erkek; yaş ortalaması:7,56±5,72) bu çalışmaya dahil edildi²⁷. Bu grupta 6 hasta aqueductus cerebri stenozu, 5 hasta Chiari malformasyonu, 3 hasta Dandy-Walker malformasyonu, 2 hasta Blake's Pouch hidrosefalisi, 2 hasta Blake's Pouch benzeri hidrosefali, 4 hasta posthemorajik hidrosefali ve 3 hasta arrest hidrosefali tanıları almıştı. Bu hidrosefali hastalarının CC ölçümleri ve oranları aynı yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı.

Pediatric Corpus Callosum İndeksi

Beyin atrofi hastalarında CC değerlendirilmesi epilepsi tanısı ile takipli iken radyolojik incelemede beyin atrofi tespit edilen 30 hastada (16 kadın, 14 erkek; yaş ortalaması: 6,60±5,54) yapılmıştır. Atrofi hastaları grubunda 12 hasta global atrofi, 13 hasta beyaz cevher atrofi, 2 hasta kortikal atrofi, 2 hasta fokal atrofi (frontoparietal ve frontotemporal atrofi) ve 1 hasta sağ hemisferium cerebri atrofi (hemi-atrofi) tanısı almıştı. Bu atrofi hastalarının CC ölçümleri ve oranları aynı yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Gözlemci içi ICC'ler 0,89 ila 0,99 ve gözlemciler arası ICC 0,82 ila 0,96 arasında değişmekteydi.

Corpus callosum ölçümlerinin, bölgesel oranlarının ve CCİ'nin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi

Çalışmamızda 0-18 yaş grubunun CC AP uzunluğunun 61,14±6,8 mm, genu kalınlığının 9,83±2,31 mm, truncus kalınlığının 5,78±1,24 mm ve splenium kalınlığının ise 9,09±2,17 mm ortalama değerlerini tespit ettik. Pediatik dönem CC indeksinin ortalama değerini 0,40±0,07 bulduk. Corpus callosum'un genu/AP oranı 0,16±0,03, truncus/AP oranı 0,09±0,02 ve splenium/AP oranı ise 0,15±0,03 ortalama değerlerine sahipti. ANOVA ve korelasyon analizlerinde CC'nin tüm değişkenlerinde anlamlı farklılıklar bulduk ($p<0,05$). 0-18 yaş grubunda CC değişkenlerinin ortalama değerlerinin, ANOVA ve korelasyon testlerinin sonuçları Tablo II'de sunulmuştur. Korelasyon katsayısına göre, CC'nin AP uzunluğu ve splenium kalınlığı yaş ile yüksek pozitif korelasyon gösterdi ($r>0,600$). Genu kalınlığı, truncus kalınlığı ve splenium/AP oranı yaş ile orta düzeyde pozitif korelasyonda ($r>0,400$). CC indeksi ve genu/AP oranı yaş ile zayıf ($r>0,200$), truncus/AP oranı ise çok zayıf korelasyon gösterdi ($r=0,153$).

Tablo II. Normal pediatik popülasyondaki 722 bireyin corpus callosum (CC) ölçümlerinin ve oranlarının tanımlayıcı istatistikleri ile ANOVA ve korelasyon testlerinin sonuçları

Corpus Callosum (CC) Ölçümleri ve Oranları	Ortalama	Standart Sapma (±)	One-Way ANOVA (p)	Yaş ile Korelasyon	
				p	r
CC'nin AP Mesafesi (mm)	61,143	6,803	<0,001	<0,001	0,695
Genu Kalınlığı (mm)	9,827	2,314	<0,001	<0,001	0,506
Turuncus Kalınlığı (mm)	5,779	1,238	<0,001	<0,001	0,478
Splenium Kalınlığı (mm)	9,094	2,168	<0,001	<0,001	0,626
Genu/AP Oranı	0,160	0,031	<0,001	<0,001	0,261
Splenium/AP Oranı	0,148	0,028	<0,001	<0,001	0,442
Truncus/AP Oranı	0,095	0,018	<0,001	<0,001	0,153
CC İndeksi	0,402	0,065	<0,001	<0,001	0,387

r: Korelasyon katsayısı değeri, $p<0,05$

Post Hoc Tukey HSD testinin homojen alt kümeleri yardımıyla CC doğrusal ölçümlerinin ve oranlarının gelişimsel farklılıkları araştırıldı. Corpus callosum'un AP uzunluğunun beş gelişimsel dönemi (0-6 ay, 7-12 ay, 13 ay-4 yaş, 5-11 yaş, 12-18 yaş) olduğunu bulduk. Corpus callosum'un AP uzunluğu 0-6 ay dönemi ile karşılaştırıldığında 7-12 ay arasında %11,69, 13 ay-4 yaş arasında %28,17, 5-11 yaş arasında %38,43, 12-18 yaş arasında ise %43,66 büyüme oranına sahipti. Corpus callosum'un AP uzunluğunun en kısa zaman aralığında en fazla gelişim gösterdiği periyot diğer bir ifadeyle en hızlı gelişimi 7-12 ay arasındaydı. Gelişim dönemleri arasındaki büyüme oranlarını açısından en yüksek büyüme oranı ise 1-4 yaşları arasındaydı (Tablo III). Corpus callosum'un AP uzunluğunda 19-24 ay, 25-30 ay ve 11 yaş grupları dışında cinsel dimorfizm tespit edilmemiştir ($p>0,05$; Tablo IV).

Tablo III. Normal pediatik popülasyondaki 722 bireyin corpus callosum ölçümlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş Grubu	Corpus callosum AP Uzunluğu		Genu Kalınlığı		Truncus Kalınlığı		Splenium Kalınlığı	
	Ortalama (mm)	Standart Sapma (±)	Ortalama (mm)	Standart Sapma (±)	Ortalama (mm)	Standart Sapma (±)	Ortalama (mm)	Standart Sapma (±)
0-6 ay	45,97▼	4,01	5,59▼	1,52	3,46▼	0,96	4,36▼	1,00
7-12 ay	51,35	4,49	7,36	1,51	4,51	0,86	6,33	1,27
13-18 ay	55,50	5,16	7,97	1,41	4,86	0,93	7,61	1,76
19-24 ay	56,11	4,16	8,75	1,53	5,32	0,98	7,84	1,45
25-30 ay	61,12	4,58	9,69	1,95	5,54	1,04	8,50	1,34
31-36 ay	58,68	3,40	9,53	1,24	5,56	0,77	8,73	1,08
37-42 ay	59,44	5,10	9,86	1,64	5,68	1,07	8,87	1,33
43-48 ay	60,57	3,40	9,74	1,72	5,77	1,07	9,01	1,52
4 yaş	61,04	3,54	10,43	1,79	6,17	0,97	9,33	1,08
5 yaş	61,44	5,24	10,73	1,67	6,37	0,89	9,54	1,45
6 yaş	62,76	5,38	10,32	1,75	6,04	1,05	9,53	1,69
7 yaş	63,57	4,41	10,27	2,10	6,11	1,29	9,77	2,13
8 yaş	65,32	4,70	10,83	2,25	6,21	1,13	9,78	1,35
9 yaş	63,03	5,09	10,46	2,71	6,09	1,09	10,22	2,38
10 yaş	65,72	5,03	10,81	2,34	6,44▲	1,00	10,03	1,92
11 yaş	63,14	3,11	10,23	1,71	6,10	1,01	9,86	1,62
12 yaş	66,58	4,99	11,20	2,40	6,10	1,04	9,95	1,87
13 yaş	66,17	3,88	10,45	2,37	6,38	0,97	10,32	2,15
14 yaş	67,35	3,51	10,49	2,35	6,37	1,06	10,44	1,86
15 yaş	64,86	4,51	10,65	2,25	6,13	1,22	10,37	1,88
16 yaş	67,88▲	4,66	10,79	2,32	6,33	1,20	10,62	1,64
17 yaş	66,11	5,15	11,18	2,32	6,19	1,18	10,99▲	1,87
18 yaş	66,25	4,05	11,32▲	1,65	6,39	0,83	10,64	1,20
0-18 yaş	61,14	6,80	9,83	2,31	5,78	1,24	9,09	2,17

Her bir ölçümün en düşük ortalama değeri “▼” işareti ile, en yüksek ortalama değeri ise “▲” işareti ile tabloda gösterilmektedir.

Tablo IV. Normal pediatrik popülasyondaki 722 bireyin yaş gruplarındaki corpus callosum (CC) ölçümlerinin ve oranlarının cinsiyetler arası karşılaştırma testlerinin “p” anlamlılık değerleri.

Yaş Grubu	CC'nin AP Mesafesi (p)	Genu Kalınlığı (p)	Truncus Kalınlığı (p)	Splenium Kalınlığı (p)	Genu/AP Oranı (p)	Truncus/AP Oranı (p)	Splenium/AP Oranı (p)	CC İndeksi (p)
0-6 ay	0,760	0,997	0,191	0,366	0,926	0,170	0,395	0,486
7-12 ay	0,878	0,663	0,203	0,260	0,759	0,234	0,161	0,261
13-18 ay	0,333	0,023*	0,734	0,679	0,036*	0,966	0,802	0,374
19-24 ay	0,046*	0,615	0,879	0,549	0,170	0,336	0,869	0,305
25-30 ay	0,013*	0,921	0,024*	0,868	0,503	0,165	0,189	0,696
31-36 ay	0,361	0,410	0,311	0,982	0,242	0,231	0,674	0,223
37-42 ay	0,225	0,257	0,155	0,746	0,464	0,333	0,313	0,752
43-48 ay	0,227	0,332	0,009*	0,529	0,141	0,004*	0,189	0,030*
4 yaş	0,315	0,837	0,179	0,255	0,967	0,353	0,504	0,559
5 yaş	0,543	0,383	0,245	0,103	0,563	0,370	0,059	0,092
6 yaş	0,331	0,228	0,169	0,820	0,455	0,270	0,420	0,740
7 yaş	0,915	0,464	0,825	0,156	0,441	0,753	0,131	0,292
8 yaş	0,768	0,822	0,702	0,035*	0,688	0,552	0,049*	0,788
9 yaş	0,688	0,346	0,088	0,646	0,379	0,130	0,701	0,303
10 yaş	0,345	0,726	0,597	0,049*	0,942	0,971	0,071	0,507
11 yaş	0,000*	0,576	0,140	0,113	0,126	0,577	0,469	0,771
12 yaş	0,592	0,067	0,366	0,017*	0,148	0,606	0,034*	0,097
13 yaş	0,796	0,355	0,697	0,184	0,508	0,552	0,222	0,472
14 yaş	0,913	0,382	0,594	0,366	0,389	0,576	0,331	0,949
15 yaş	0,863	0,642	0,847	0,754	0,756	0,998	0,876	0,838
16 yaş	0,069	0,822	0,732	0,405	0,818	0,875	0,912	0,904
17 yaş	0,520	0,654	0,766	0,327	0,834	0,562	0,483	0,822
18 yaş	0,091	0,581	0,862	0,197	0,889	0,508	0,668	0,886

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Corpus callosum ölçümlerinde ve oranlarında cinsiyetler arasında anlamlı fark olan yaş grupları tabloda "*" işareti ile gösterilmiştir.

Genu kalınlığı ve truncus kalınlığı dört gelişimsel döneme (0-6 ay, 7-18 ay, 19-48 ay, 4-18 yaş) sahipti. Genu kalınlığı 0-6 ay dönemi ile karşılaştırıldığında diğer gelişim dönemlerinde sırasıyla % 37,22, % 70,33 ve % 91,12 büyüme oranlarına sahipti. Truncus kalınlığı 0-6 ay dönemi ile karşılaştırıldığında ise diğer gelişim dönemlerinde sırasıyla % 35,61, % 61,22 ve % 80,25 büyüme göstermişti. Splenium kalınlığı beş gelişimsel döneme (0-6 ay, 7-18 ay, 19-48 ay, 4-12 yaş, 13-18 yaş) sahipti. Splenium kalınlığının ilk gelişim dönemi ile karşılaştırıldığında ise diğer gelişim dönemlerinde sırasıyla % 59,64, % 101,08, % 124,03 ve %142,02 artış oranına sahipti. Genu, truncus ve splenium kalınlıklarının en hızlı büyüdüğü ve en yüksek büyüme oranına sahip olduğu dönem 7-18 ay arasıydı. Ancak bu dönemde splenium, genu ve truncus'a göre çok daha yüksek büyüme oranına sahipti. Üçüncü büyüme dönemi olan 19-48 ay arasında splenium'un ortalama kalınlığı iki katına çıkarken, genu kalınlığı %70,33 ve truncus kalınlığı ise %61,22 büyümüştü (Tablo III). Genu kalınlığında

(13-18 ay hariç), truncus kalınlığında (25-30 ay ve 43-48 ay hariç) ve splenium kalınlığında (8, 10 ve 12 yaş hariç) cinsel dimorfizmin önemli olmadığını bulduk ($p > 0,05$; Tablo IV).

Doğrusal ölçüm sonuçlarının kişisel farklılıklardan etkilenmesini engellemek için CC kalınlıklarını CC'nin AP uzunluğuna oranlayarak nispi gelişimi inceledik. Genu/AP, truncus/AP oranlarının ve CC indeksinin üç (0-6 ay, 7-18 ay, 19 ay-18 yaş), splenium/AP oranının ise dört gelişim dönemi (0-6 ay, 7-12 ay, 13-48 ay, 4-18 yaş) vardı. Post Hoc Tukey HSD testi CC'nin bölgesel oranlarına göre çocukluk ve ergenlik dönemlerinde farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Nispi gelişimde genu ve truncus sadece bebeklik döneminde, splenium ise bebeklik ve erken çocukluk dönemleri arasında anlamlı gelişimsel farklılığa sahipti (Tablo V). Genu/AP oranı (13-18 ay hariç), truncus/AP oranı (43-48 ay hariç), splenium/AP oranı (8 ve 12 yaş hariç) ve CC indeksi (43-48 ay) cinsel dimorfizimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır ($p > 0,05$; Tablo V).

Tablo V. Normal pediatrik popülasyondaki 722 bireyde corpus callosum'un (CC) bölgesel oranlarının ve CC indeksinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş Grubu	Genu/AP Oranı		Truncus/AP Oranı		Splenium/AP Oranı		CC İndeksi	
	Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama	Standart Sapma (±)
0-6 ay	0,122 [▼]	0,032	0,075 [▼]	0,019	0,095 [▼]	0,021	0,292 [▼]	0,059
7-12 ay	0,143	0,026	0,088	0,017	0,123	0,019	0,354	0,048
13-18 ay	0,144	0,023	0,088	0,017	0,137	0,029	0,368	0,060
19-24 ay	0,156	0,025	0,095	0,018	0,139	0,021	0,389	0,054
25-30 ay	0,159	0,030	0,091	0,017	0,139	0,020	0,390	0,058
31-36 ay	0,163	0,021	0,095	0,014	0,149	0,018	0,407	0,041
37-42 ay	0,166	0,026	0,096	0,019	0,149	0,020	0,412	0,054
43-48 ay	0,161	0,026	0,096	0,019	0,148	0,021	0,404	0,055
4 yaş	0,171	0,026	0,101	0,017	0,153	0,016	0,425	0,043
5 yaş	0,175 [▲]	0,022	0,104 [▲]	0,013	0,155	0,016	0,433 [▲]	0,032
6 yaş	0,165	0,028	0,096	0,016	0,152	0,024	0,413	0,057
7 yaş	0,162	0,033	0,097	0,021	0,154	0,033	0,413	0,077
8 yaş	0,165	0,030	0,095	0,017	0,150	0,019	0,411	0,056
9 yaş	0,165	0,038	0,097	0,017	0,163	0,036	0,425	0,071
10 yaş	0,165	0,034	0,099	0,018	0,152	0,024	0,416	0,061
11 yaş	0,162	0,027	0,097	0,015	0,156	0,022	0,415	0,053
12 yaş	0,169	0,037	0,092	0,017	0,150	0,027	0,411	0,072
13 yaş	0,159	0,038	0,097	0,016	0,156	0,031	0,412	0,073
14 yaş	0,156	0,037	0,095	0,016	0,155	0,028	0,406	0,073
15 yaş	0,165	0,034	0,095	0,021	0,161	0,030	0,421	0,075
16 yaş	0,160	0,035	0,094	0,018	0,157	0,023	0,411	0,068
17 yaş	0,169	0,032	0,094	0,018	0,167 [▲]	0,027	0,430	0,069
18 yaş	0,171	0,025	0,097	0,012	0,161	0,015	0,428	0,035
0-18 yaş	0,160	0,031	0,095	0,018	0,148	0,028	0,402	0,065

Her bir oranın en düşük ortalama değeri “[▼]” işareti ile, en yüksek ortalama değeri ise “[▲]” işareti ile tabloda gösterilmektedir.

Pediatride Corpus Callosum İndeksi

Beyin atrofisi ve hidrosefalide CC ölçümlerinin, bölgesel oranlarının ve CCI'nin sonuçları

Corpus callosum AP uzunluğunun 0-18 yaş grubunda hem beyin atrofisinde eşik değeri (61,74 mm) hemde hidrosefalide eşik değeri (65,08 mm), normal gruptaki ortalama değerinden (61,14±6,80 mm) yüksekti. Çalışmamızda CC AP uzunluğu dışında CC'nin tüm değişkenlerinin eşik değerlerinin popülasyon ortalamasından düşük olduğunu tespit ettik. Hidrosefali hastalarının eşik değerleri atrofi hastalarının eşik değerlerinden %13 ile %22 arasında daha düşüktü. ROC analizi sonuçları CC'nin AP uzunluğunun diğer CC değişkenlerine göre atrofi ve hidrosefali hastalarını tespit etmekte zayıf olduğunu göstermekteydi. Beyin atrofisinde CC kalınlık ölçümlerinin ve bölgesel CC oranların duyarlılığı ve özgünlüğü hidrosefaliden daha düşüktü (Tablo VI ve VII).

Tablo VI. Normal ve atrofik beyinlerin ayırıcı tanısında corpus callosum değişkenlerinin eşik değerleri ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analiz sonuçları

Corpus Callosum Değişkenleri	ROC Eğrisinin Altındaki Alan	Asimptotik %95 Güven Aralığı		p	Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
		Alt Sınır	Üst Sınır				
Corpus Callosum Anteroposterior (AP) Uzunluğu (mm)	0,660	0,519	0,801	0,033	61,74	63,3	63,3
Genu Kalınlığı (mm)	0,950	0,898	1,000	<0,001	9,04	96,7	86,7
Truncus Kalınlığı (mm)	0,933	0,869	0,998	<0,001	5,39	90	90
Splenium Kalınlığı (mm)	0,879	0,788	0,970	<0,001	9,07	80	80
Genu/AP oranı	0,982	0,958	1,000	<0,001	0,137	90	90
Truncus/AP oranı	0,953	0,902	1,000	<0,001	0,087	93,3	90
Splenium/AP oranı	0,938	0,873	1,000	<0,001	0,145	86,7	86,7
Corpus Callosum İndeksi	0,992	0,976	1,00	<0,001	0,369	100	97

Pediatrik dönemde CCI'nin CC'nin diğer doğrusal ölçümleri ve oranlarıyla karşılaştırıldığında hem beyin atrofisini hemde hidrosefaliyi normal beyinden ayırmada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bulduk (Tablo VI ve VII). Beyin atrofisinde %100 duyarlılık ve %97 özgüllük ile CC indeksi için eşik değerinin 0,369 olduğunu bulduk (ROC analizi 0,992 eğri altında bir alan sağladı [p<0,01]). Hidrosefalisi olan beyni normal beyinden ayırmada %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile CCI için eşik değerinin 0,288 olduğunu bulduk (ROC analizi 1,00

eğri altında bir alan sağladı [p<0,01]). Truncus/AP oranı beyin atrofisinde 0,087 eşik değeri (%93,3 duyarlılık ve %90 özgüllük) ile, genu/AP oranı ise hidrosefalide 0,114 eşik değeri (%100 duyarlılık ve %100 özgüllük) ile, CCI'den sonra kullanımı en hassas CC oranlarıydı. Pediatrik dönemde tüm CC değişkenlerinin risk faktörü açısından kullanımı ile ilgili ROC analizi sonuçları Tablo VI ve VII'de sunulmuştur.

Tablo VII. Normal ve hidrosefalisi olan beyinlerin ayırıcı tanısında corpus callosum değişkenlerinin eşik değerleri ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analiz sonuçları

Corpus Callosum Değişkenleri	ROC Eğrisinin Altındaki Alan	Asimptotik %95 Güven Aralığı		p	Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
		Alt Sınır	Üst Sınır				
Corpus Callosum Anteroposterior (AP) Uzunluğu (mm)	0,754	0,609	0,900	0,002	65,08	72	80
Genu Kalınlığı (mm)	0,995	0,984	1,000	<0,001	7,39	100	96
Truncus Kalınlığı (mm)	0,973	0,929	1,000	<0,001	4,69	96	92
Splenium Kalınlığı (mm)	0,963	0,905	1,000	<0,001	7,7	100	92
Genu/AP oranı	1,000	1,000	1,000	<0,001	0,114	100	100
Truncus/AP oranı	0,998	0,993	1,000	<0,001	0,076	100	96
Splenium/AP oranı	0,997	0,988	1,000	<0,001	0,113	100	96
Corpus Callosum İndeksi	1,000	1,000	1,000	<0,001	0,288	100	100

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın en önemli bulgusu CCI'nin beyin atrofisi hastalarını, hidrosefali hastalarından ayırt edebildiğini göstermesidir. Pediatrik dönemde CC indeksinin beyin atrofisi için eşik değeri 0,37 iken, hidrosefali durumunda ise 0,29'du. Pediatrik dönemde normal CCI ortalaması 0,40 olmasına rağmen beyin gelişiminin hassas olduğu yaşamın ilk 30 ayında 0,29-0,39 arasında CCI ortalama değerlerini tespit ettik. Corpus callosum'un bölümlerinin kalınlık ölçümlerine bağlı en hızlı büyümesi 7-18 ay arasındaydı. Genu ve truncus'un benzer gelişim dönemleri olmasına rağmen splenium'un ergenlik döneminde ayrı bir gelişim dönemi vardı. Doğrusal CC ölçümlerinde, bölgesel CC oranlarında ve CCI'de yaş faktörünün önemli, cinsiyet faktörünün önemsiz olduğunu bulduk.

Corpus callosum'dan geçen aksonların sayısı doğumda sabitlenmesine rağmen akson çaplarının büyümesi, miyelinasyonu, yeniden yönlendirme ve

budama gibi süreçler nedeniyle doğum sonrasında CC morfolojisinde değişiklikler görülür^{28,29}. Normal CC'nin yapısal değişikliklerine neden olan faktörlerin yaş, cinsiyet, kalıtım ve el baskınlığı olduğu bildirilmiştir⁷. Prematüre doğum, hipomyelinizasyon, hidrosefali ve çeşitli çocukluk çağı nöropsikiyatrik hastalıkları (dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, otizm ve disleksi) CC'nin normal gelişimsel şeklini etkileyebilir¹². Aubert-Broche ve ark. MS'de Wallerian dejenerasyonuna bağlı olarak CC'nin splenium bölgesinde önemli hacim azalması tespit etmişlerdir³⁰. Forrester ve ark. CC demiyelinizasyonunu çocukluk çağı MS'inde ilk görüntüleme en sık görülen radyolojik özellikler arasında tanımlamıştı³¹. Bu nedenle, bu ön tanımla ile gelen çocuklarda CC morfolojinin değerlendirilmesi yararlıdır. Doğrusal ölçümler ile yapılan gelişimsel CC çalışmalarında pediatrik yaş grubunda CC biyometrisi için referans veriler belirtilmiştir^{7,11}. Ancak pediatrik beyinde atrofi ve hidrosefali durumunda CC'nin kantitatif değerlerindeki değişiklikler belirtilmemiştir.

Corpus callosum morfolojisi gelişimsel (CC agenezisi) veya çeşitli hastalıklar nedeniyle edinsel anormallikler gösterebilir¹³. Komşuluk yaptığı anatomik yapılarıdaki değişiklikler CC'nin morfolojisini de etkileyebilir. Corpus callosum'un truncus bölgesi ventriculus lateralis'in tavanını, genu bölgesi ise cornu anterius'un ön duvarını sınırlar. İki anatomik bölgenin yakın komşuluğu nedeniyle ventriculus lateralis boyutu ve konumu CC yardımıyla değerlendirilebilir. Ventriküler dilatasyon, belirgin bir yapısal kayıp olmadan CC'nin incelmeye neden olur³². Ancak beyin atrofisi Wallerian dejenerasyonu nedeniyle akson kaybına bağlı CC'de yapısal değişikliklere neden olur. Bu durum yetişkin MS hastalarında yapılan birçok çalışmada açıkça ortaya konmuştu^{18,19}. Çeşitli epileptik durumlarda da beyaz cevher değişikliklerine bağlı olarak CC morfolojisinde anormallikler bildirilmiştir^{15,16}. Hermann ve ark. çocuklukta başlayan temporal lob epilepsinin CC hacminde (özellikle posterior kısmında) azalmaya neden olduğunu bulmuşlardı¹⁷. Bu durumun Wallerian dejenerasyonundan kaynaklı olduğunu belirtmişlerdi. Bu çalışmada da çocukluk çağında epilepsiye bağlı Wallerian dejenerasyonunun CC'de değişiklikler ortaya çıkardığını bulduk. Çalışmamızda CC'nin bölgesel oranlarının normal popülasyon ortalaması ile atrofideki eşik değerleri karşılaştırıldı. Genu/AP ve truncus/AP oranlarının eşik değerleri, splenium/AP oranının eşik değerine göre çok düşüklüydü. Bu nedenle Hermann ve ark.'dan farklı olarak atrofisinin CC'nin ön kısmını arkasından daha fazla etkilendiğini bulduk. Bu durumun çalışmamızdaki farklı atrofi tiplerine sahip hastalardan kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda kullandığımız CC'nin bölgesel oranlarının epilepside atrofik CC'yi ayırt edilebildiğini gösterdik.

Bu çalışmada ölçtüğümüz CC AP uzunluğu çeşitli gelişimsel CC çalışmalarında da incelenmişti. Garel ve ark. 1 günlük ile 15 yaş arasında değişen 622 çocukta mid-sagittal CC'nin doğrusal ölçümleri ile CC biyometrisindeki gelişimsel değişiklikleri araştırdılar⁷. Vanucci ve ark. 1 hafta ile 18,7 yaş arasındaki 118 normosefali bireyde CC'yi çalışmamıza benzer yöntemle değerlendirdiler¹¹. Akın ve ark. ise 6-17 yaş arasında Türk popülasyonunda CC'nin yaş ve cinsiyet faktöründen nasıl etkilendiğini araştırmışlardı. Bu çalışmada tespit ettiğimiz CC'nin AP uzunluğunun yaş gruplarına özgü normatif verileri (45,97-67,88 mm) diğer yazarların belirttiği ortalama değer (43,6-74,5 mm) aralığındaydı^{7,11,24}. Bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde gösterdiği hızlı büyüme ergenlik dönemine doğru azalmasına rağmen CC gelişiminin devam ettiği gözlemledik. Beyin atrofisinde CC'nin AP uzunluğunun eşik değeri 0-18 yaş ortalamasından %1'lik artışa sahipti. Ancak hidrosefali durumunda bu artış %6,4'dü. Hidrosefali'de artan beyin omurilik sıvısı (BOS) nedeniyle ventriküllerin genişlemesi kaçınılmazdır. Corpus callosum'un ventriculus lateralis'lerin anatomik olarak çatısını oluşturmasından dolayı artan BOS basıncı CC'nin truncus bölgesinde yükselme ve CC'nin AP uzunluğunda artışa neden olduğu bildirilmiştir³². Bu nedenle çalışmamız Hofmann ve ark. ile uyumluydu. Ancak diğer CC ölçümleri ile karşılaştırdığımızda tek başına bu hastalıkları ayırt edebilmede CC AP uzunluğu en düşük duyarlılığa sahipti.

Bu çalışmada tespit ettiğimiz yaş gruplarına özgü CC ortalama kalınlık değerleri (genu: 5,59-11,32 mm; truncus:3,46-6,39 mm; splenium:4,36-10,99 mm) benzer yaş grubunda aynı yöntemle yapılan çalışmaların belirttiği ortalama değer (genu:4,3-14,8 mm; truncus:2,3-6,8 mm; splenium:3,9-12,9 mm) aralığındaydı^{7,11,25,33}. Ancak Akın ve ark. bizim çalışmamızdan %15-30 arasında düşük ortalama değerler bildirmişti²⁴. Bu durumun bizim çalışmamızdan farklı olarak kullandıkları yazılım (Osirix MD; Pixmeo SARL, Switzerland) ve 5 mm kesit kalınlığına sahip T1 ağırlıklı spin-eko MRG'lerden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız ise ölçüm doğruluğunu sağlamak için 3B-T1 ağırlıklı ve 1 mm kesit kalınlığına sahip MRG'ler ile yapılmıştı. Çalışmamız CC bölümlerinin kalınlıklarının yaşla birlikte anlamlı olarak arttığını belirten çalışmalarla uyumluydu^{7,11,25}. Corpus callosum'un bölümlerinin kalınlık ölçümlerine bağlı benzer büyüme dönemlerine sahip olduğunu bulduk. Ancak splenium'un, genu ve truncus'tan farklı olarak ergenlik döneminde ayrı bir büyüme dönemi vardı. Ayrıca splenium CC'nin diğer bölümlerine göre %60 daha fazla büyüme oranına sahipti. Bu nedenle çalışmamız pediatrik dönemde CC'nin arka kısmının ön kısmına göre daha fazla genişlediğini bildiren çalışmalarla uyumluydu^{8,9,28}. CC'nin

Pediatride Corpus Callosum İndeksi

bölmelerinin hem beyin atrofisinde ve hem de hidrosefalide kalınlıklarının azaldığını tespit ettik. Hidrosefali durumunda eşik değerlerinin beyin atrofisine göre %15 daha düşük değerlere sahip olduğunu bulduk. Ayrıca CC kalınlıklarının hidrosefaliyi tespit duyarlılığı (%96-100) beyin atrofisinden (%80-96,7) daha yüksekti.

Pérez-Martín ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmalarında 209 sağlıklı yetişkinde CC'nin bölgesel oranlarının ve CCİ değerlerinin normatif verilerini bildirmişti²³. Çalışmamızda 0-18 yaş grubunda tespit ettiğimiz CC'nin bölgesel oranlarının ortalama değerleri (genu:0,160±0,031; truncus:0,095±0,018; splenium:0,148±0,028), Pérez-Martín ve ark.'nın çalışma popülasyonunun ortalama değerlerine (genu:0,156±0,021; truncus:0,088±0,013; splenium:0,152±0,186) yakındı. Ancak çalışmamızda beyin gelişiminin en hızlı olduğu yaşamın ilk 30 ayında CC indeksinin (0,292-0,390) popülasyon ortalamamızdan (0,402) farklı olduğunu tespit ettik. Özellikle yaşamın ilk altı ayında CC'nin bölgesel indekslerinin %26 ile %55 arasında daha düşük değerlere sahip olması dikkat çekiciydi. Bu nedenle beyin gelişiminin yaşamın ilk 30 ayında CCİ ile değerlendirilmesinde tespit ettiğimiz CCİ ortalama değerlerinin kullanılmasını öneriyoruz. Ayrıca diğer 3-18 yaş aralığında tespit ettiğimiz CCİ ortalama değeri (0,417) yetişkinlerde tespit edilen ortalama değerden (0,391±0,042) %7'e yakın daha yüksekti²³. Bu farklılıklardan dolayı pediatrik dönemde beyin gelişiminin CCİ ile değerlendirilmesinde çalışmamızda sunduğumuz normatif verilerin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Corpus callosum indeksi aksonal kayba sekonder Wallerian dejenerasyonu hakkında hızlı bilgi vermesi nedeniyle özellikle MS hastalarının değerlendirilmesi ve takibinde sıklıkla kullanılmıştı^{20-22,34}. Yaldızlı ve ark. 169 yetişkin MS hastasının tanı anındaki CCİ değerinin 0,345±0,04 olduğunu ve 7 yıllık takipte CCİ'nin yaklaşık %9 oranında azaldığını bildirmişlerdi. Ayrıca tekrarlayan-düzelen MS hastalarına kıyasla sekonder progresif MS hastalarında CCİ düşüşünün iki kattan fazla olduğunu buldular³⁴. Gonçalves ve ark. tekrarlayan-düzelen MS'li yetişkin 24 hastada CCİ ortalama değerini 0,364±0,071 tespit etmişlerdi²². Pérez-Martín ve arkadaşları ise tekrarlayan-düzelen MS'li 96 hastada ROC analizi ile eşik değerlerinin 0,33-0,35 aralığında olduğunu bildirmişti²³. Bu çalışmada beyin atrofisi grubunda CCİ'nin eşik değerini 0,369 bulduk. Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak pediatrik popülasyonda ve beyin atrofisi tespit edilen epilepsi hastalarında yapıldığı için eşik değerimiz diğer çalışmalara yakın olmasına rağmen kısmen yüksekti. Bu duruma çalışmamızdaki hastaların atrofi tiplerinin ve derecelerinin de katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki hidrosefali hastalarının eşik değerinin

(0,288) atrofi hastalarının eşik değerinden %22 daha düşük olduğunu tespit ettik. Hidrosefalide artan BOS basıncının CC'yi yukarı doğru yer değiştirmeye zorlaması CC'nin kalınlığının beyin atrofisi hastalarından daha fazla incelmeye neden olur. Ayrıca CC AP uzunluğunun eşik değerinin hidrosefali hastalarında beyin atrofisi hastalarından daha yüksek olması CCİ değerinin daha fazla düşmesine neden olmuştur. Bulgularımız, pediatrik dönemde CC'nin beyin atrofisindeki şekil değişikliklerine hidrosefalideki bozulmadan daha dirençli olduğunu düşündürmektedir. Hofmann ve ark. sağlıklı kontrollere göre non-komünikan (obstrüktif) hidrosefalili hastaların komünikan hidrosefalilere göre CC'yi yukarıya doğru daha fazla yükselttiğini bildirmişlerdi³². Çalışmamızdaki hidrosefali hasta popülasyonu, ex vacuo ve tümöral hidrosefali dışında birçok tipi içermekteydi. Bu nedenle hidrosefali alt tiplerine özgü CCİ eşik değerinde farklılıklar olabilir. Farklı hidrosefali tiplerinde CCİ eşik değerini belirlemek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma CC AP uzunluğunda cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığını belirten çalışmalar ile uyumluydu^{24,25,35}. Ayrıca CC'nin bölmelerinin kalınlıklarında cinsiyetler arasında fark bulamayan çalışmaları desteklemektedir^{7,24}. Çalışmamızda Genu/AP, truncus/AP, splenium/AP oranlarında ve CCİ'de Pérez-Martín ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak cinsel dimorfizm yoktu²³. Bu nedenle yetişkin popülasyonuna benzer şekilde pediatrik popülasyonda da CC'nin bölgesel oranlarının ve CCİ'nin cinsiyet ayrımı olmadan kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Beyin yapılarının hacimsel ölçümleri, beyin atrofisinin ve hidrosefalinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli biyobelirteçlerdendir. Ancak hacimsel verilere ulaşmak için yararlanılan özel MR sekansları ve yazılımların kullanımı zaman alıcıdır. Bu nedenle klinikte uygulanabilirlikleri zordur. İki boyutlu doğrusal ölçümler ve indekslerin beyin atrofisi ve hidrosefali hastalarında karmaşık ve zaman alıcı olan hacimsel değerlendirme öncesi yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz. Corpus callosum indeksi, özellikle MS hastalarının tüm beyin hacmindeki potansiyel değişikliklerin takibi için önerilmişti. Ancak pediatrik dönemde MS dışı atrofi ve hidrosefali hastalarının tespitinde kullanılabilirliği test edilmemişti. Çalışmamızda CCİ'nin, beyin atrofisi ve hidrosefalisi olan hastaları kantitatif olarak birbirinden ayırt edebildiğini bulduk. Ayrıca pediatrik dönemde yaş gruplarına özgü CC ölçümleri ve CCİ'nin normal ve patolojik durumlarda eşik değerleri belirlendi. Anatomik-patolojik CC kantitatif verilerinin bilinmesinin klinikte yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Araştırmayı Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 11.01.2023
Karar No: 2023-1/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: S.I.; Veri toplama ve işleme: S.I., R.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.I.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.I.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD'den Prof.Dr. Güven Özkaya'ya istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: Anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology* 2010;52:447–77. <https://doi.org/10.1007/S00234-010-0696-3/FIGURES/20>.
- Mooshagian E. Anatomy of the Corpus Callosum Reveals Its Function. *J Neurosci* 2008;28:1535–6. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5426-07.2008>.
- Sullivan E V., Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Swan GE, Carmelli D. Differential Rates of Regional Brain Change in Callosal and Ventricular Size: a 4-Year Longitudinal MRI Study of Elderly Men. *Cereb Cortex* 2002;12:438–45. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/12.4.438>.
- Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited—Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006;32:989–94. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.05.044>.
- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;598:143–53. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90178-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90178-C).
- Isıklar S, Ozdemir ST, Ozkaya G, Ozpar R. Three Dimensional Development and Asymmetry of the Corpus Callosum in the 0-18 Age Group: A Retrospective MRI Study. *Clin Anat* 2022. <https://doi.org/10.1002/CA.23996>.
- Garel C, Cont I, Alberti C, Josserand E, Moutard ML, Ducou Le Pointe H. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. *Am J Neuroradiol* 2011;32:1436–43. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2542>.
- Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, et al. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Dev Brain Res* 1996;91:274–80. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(95\)00193-X](https://doi.org/10.1016/0165-3806(95)00193-X).
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 1999;23:571–88. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(99\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(99)00017-2).
- Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, et al. Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: A structural magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118760>.
- Vannucci RC, Barron TF, Vannucci SJ. Development of the Corpus Callosum: An MRI Study. *Dev Neurosci* 2017;39:97–106. <https://doi.org/10.1159/000453031>.
- Andronikou S, Pillay T, Gabuza L, et al. Corpus callosum thickness in children: an MR pattern-recognition approach on the midsagittal image. *Pediatr Radiol* 2015;45:258–72. <https://doi.org/10.1007/S00247-014-2998-9/FIGURES/27>.
- Unterberger I, Bauer R, Walser G, Bauer G. Corpus callosum and epilepsies. *Seizure* 2016;37:55–60. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2016.02.012>.
- McLeod NA, Williams JP, Machen B, Lum GB. Normal and abnormal morphology of the corpus callosum. *Neurology* 1987;37:1240–2. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.7.1240>.
- Weber B, Luders E, Faber J, et al. Distinct regional atrophy in the corpus callosum of patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007;130:3149–54. <https://doi.org/10.1093/brain/awm186>.
- Kim H, Piao Z, Liu P, Bingaman W, Diehl B, Diehl B. Secondary white matter degeneration of the corpus callosum in patients with intractable temporal lobe epilepsy: A diffusion tensor imaging study Corpus callosum in TLE patients-DTI study. *Epilepsy Res* 2008;81:136–42. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.05.005>.
- Hermann B, Hansen R, Seidenberg M, Magnotta V, O'Leary D. Neurodevelopmental vulnerability of the corpus callosum to childhood onset localization-related epilepsy. *Neuroimage* 2003;18:284–92. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00044-7).
- Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et al. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:1845–9. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/123.9.1845>.
- Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, et al. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2016;16:279–87. <https://doi.org/10.1136/PRACTNEUROL-2016-001381>.
- Figueira FFA, Dos Santos VS, Figueira GMA, Da Silva ACM. Corpus Callosum Index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:931–5. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000600001>.
- Granberg T, Bergendal G, Shams S, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index. *J Neuroimaging* 2015;25:996–1001. <https://doi.org/10.1111/JON.12237>.
- Gonçalves LI, dos Passos GR, Conzatti LP, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:154–8. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2018.01.015>.
- Pérez-Martín MY, González-Platas M, Jiménez-Sosa A, Plata-Bello J, López-Segura A. Normative Data of the Corpus Callosum Index and Discriminant Validity in Patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosci* 2020;11:322. <https://doi.org/10.36648/2171-6625.11.1.322>.
- Akin ME, Kurt ANÇ. Corpus callosum morphology of healthy children: a structural magnetic resonance imaging study from Turkey. *Eur J Anat* 2020;24:467–73.
- Kapici OB, Baykan AH. Evaluation of Corpus Callosum Morphometry in Pediatric Population, is there any Difference Between Genders? *Pediatric Popülasyonda Korpus Kallozum Morfometrisinin Değerlendirilmesi, Cinsiyetler Arasında Fark Var mı?* *Med Rec* 2021;3:80–6. <https://doi.org/10.37990/medr>.
- Isıklar S, Turan Ozdemir S, Güven Ozkaya, Rifat Ozpar. Hypothalamic volume and asymmetry in the pediatric population: a retrospective MRI study. *Brain Struct Funct* 2022;1:1–13. <https://doi.org/10.1007/S00429-022-02542-6>.
- Isıklar S, Turan Ozdemir S, Ozkaya G, Ozpar R, Parlak M. Morphological evaluation of the normal and hydrocephalic third ventricle on cranial magnetic resonance imaging in children: a retrospective study. *Pediatr Radiol* 2022;53:282–96. <https://doi.org/10.1007/S00247-022-05475-8/TABLES/7>.
- Luders E, Thompson PM, Toga AW. The Development of the Corpus Callosum in the Healthy Human Brain. *J Neurosci*

Pediatric Corpus Callosum İndeksi

- 2010;30:10985–90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5122-09.2010>.
29. LaMantia AS, Rakic P. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J Neurosci* 1990;10:2156–75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-07-02156.1990>.
30. Aubert-Broche B, Fonov V, Ghassemi R, et al. Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2011;58:409–15. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.03.025>.
31. Forrester MB, Coleman L, Kornberg AJ. Multiple Sclerosis in Childhood: Clinical and Radiological Features. <Http://DxDoiOrg/101177/0883073808321042> 2009;24:56–62. <https://doi.org/10.1177/0883073808321042>.
32. Hofmann E, Becker T, Jackel M, et al. The corpus callosum in communicating and noncommunicating hydrocephalus. *Neuroradiology* 1995;37:212–8.
33. Arıöz Habibi H, Gül OB, Çalışkan E, Öztürk M. Morphometric Analysis of Corpus Callosum with Magnetic Resonance Imaging in Children; Correlation with Age and Gender. *J Dr Behcet Uz Child Hosp* 2021;11:277–85. <https://doi.org/10.5222/BUCHD.2021.93709>.
34. Yaldizli Ö, Atefy R, Gass A, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2010;257:1256–64. <https://doi.org/10.1007/S00415-010-5503-X/TABLES/4>.
35. Guz W, Pazdan D, Stachyra S, et al. Analysis of corpus callosum size depending on age and sex. *Folia Morphol (Warsz)* 2019;78:24–32. <https://doi.org/10.5603/FM.A2018.0061>.

Mp-MR ile Prostat Kanseri Şüphesi Bulunan Hastalarda, MR-TRUS Füzyon Biyopsi ve Kognitif Füzyon Biyopsi Tekniklerinin Karşılaştırılması

Başak ERDEMLİ GÜRSEL¹, Gökhan ÖNGEN¹, Naile BOLCA TOPAL¹, Levent TURAN², İsmet YAVAŞÇAOĞLU², Gürsel SAVCI¹

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

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

ÖZET

Bu çalışmada, Multiparametrik Manyetik Rezonans (mp-MR) tetkikinde PIRADS 3 (Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi) ve üzeri lezyonu bulunan hastalarda MR- Transrektal Ultrasonografi (MR-TRUS) eşliğinde füzyon biyopsi ve kognitif Füzyon (KF) biyopsi tekniklerinin prostat kanseri saptamadaki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kliniğimizde 2017-2022 yılları arasında biyopsi öncesi yapılmış mp-MR tetkiklerinde PIRADS 3 ve üzeri lezyonu bulunan, PSA değeri 2-20 ng/ml arasında olan, daha önce hiç prostat biyopsisi yapılmamış ve mp-MR tetkiki sonrası ilk 6 ay içerisinde 48 MR-TRUS, 48 KF füzyon biyopsisi yapılmış 96 hasta seçildi. Hasta yaşı, PSA değeri, prostat volümü, lezyonların boyutu ve PIRADS skoru gibi parametreler değerlendirildi. Gruplar arasında demografik verilerde, PSA değerleri, prostat volümleri ve lezyonların boyut ve PIRADS skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kognitif füzyon yapılan grupta herhangi bir lokalizasyonda kanser yakalama oranı %41,7 (20/48 hasta), MR-TRUS füzyon biyopsi yapılan grupta %39,6 (19/48 hasta) bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,835$). Hedefli biyopsi sonuçlarında ise kanser saptama oranları KF grubunda %85 (17/20 hasta), MR-TRUS grubunda %73,7 (14/19 hasta) bulundu. Bu iki grup arasında da anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,518$). Sonuç olarak, kanser yakalama başarısının benzer olması, uygulamasının daha kolay ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle KF biyopsi tekniği MR-füzyon biyopsisine tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp-MRG). MR-füzyon biyopsi. Kognitif Füzyon biyopsi.

Comparison of MR-TRUS Fusion Biopsy and Cognitive Fusion Biopsy Techniques in Patients with Suspected Prostate Cancer with Mp-MRI

ABSTRACT

We aimed to compare the efficiency of MR-Transrectal Ultrasonography (MR-TRUS) guided fusion biopsy and Cognitive Fusion (CF) biopsy techniques used to detect prostate cancer in patients with PIRADS 3 (Prostate Imaging Reporting and Information System) and higher lesions in Multiparametric Magnetic Resonance (mp-MR) examination. In our clinic between 2017-2022, 96 patients had selected who pre-biopsy mp-MR examinations had PIRADS 3 and above lesions, a PSA value between 2-20 ng/ml, and never had a prostate biopsy before, retrospectively. Ninety-six patients who underwent 48 MR-TRUS and 48 CF fusion biopsies were selected within the first 6 months after the mp-MR examination. Parameters such as patient age, PSA value, prostate volume, size of lesions, and PIRADS score were evaluated. There was no significant difference between the groups in demographic data, PSA values, prostate volumes, size of lesions, and PIRADS scores ($p>0.05$). The cancer detection rate in any localization was 41.7% (20/48 patients) in the CF group and 39.6% (19/48 patients) in the MR-TRUS fusion biopsy group. The difference between the two groups was not significant ($p=0.835$). Cancer detection rates were 85% (17/20 patients) in the CF group and 73.7% (14/19 patients) in the MR-TRUS group on the targeted lesion. No significant difference was observed between these two groups ($p=0.518$). In conclusion, the CF biopsy technique may be preferred to MR-fusion biopsy because the success of detecting cancer is similar, its application is more accessible, and its cost is lower.

Keywords: Prostate cancer. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mp-MRI). MR-fusion biopsy. Cognitive Fusion biopsy.

Geliş Tarihi: 21.Kasım.2022

Kabul Tarihi: 05.Nisan.2023

Dr. Başak ERDEMLİ GÜRSEL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Görükle Kampüsü, Bursa
Tel: 0224 295 33 41
E-posta: basakgursel@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Başak ERDEMLİ GÜRSEL: 0000-0002-0047-1780
Gökhan ÖNGEN: 0000-0002-7348-0813
Naile Bolca TOPAL: 0000-0002-4821-242X
Levent TURAN: 0000-0003-3088-4233
İsmet YAVAŞÇAOĞLU: 0000-0002-1788-1997
Gürsel SAVCI: 0000-0002-7381-9768

Son yıllarda kullanımı gittikçe artan Multiparametrik Manyetik Rezonans (mp-MR) yöntemi ile prostat glandı hakkında hem anatomik (T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar) hem fonksiyonel (yüksek b değerli difüzyon ağırlıklı görüntüleme [DAG] ve dinamik kontrastlı seriler) bilgiler elde olunabilmektedir. Böylelikle prostat lezyonları daha yüksek doğrulukla lokalize edilip, lezyonların çevre dokularla ilişkisi daha net olarak ortaya konabilmektedir¹. Mp-MR görüntülemesini ve raporlandırılmasını standardize etmek için 2012 yılında PIRADS versiyon (v) 1 yayımlanmıştır. 2019 yılında ise versiyonda güncelleme ve raporlamada basitleştirme yapılmıştır (PIRADS v2)². Buna göre PIRADS 1 ve 2 lezyonlar malignite potansiyeli düşük, PIRADS 3 ve üzeri lezyonlar ise giderek artan oranda malignite potansiyeli taşıyan lezyonları tanımlamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri yüksek, hiç prostat biyopsisi yapılmamış erkeklere öncelikle sistemik biyopsi yapılması önerilmekle birlikte, kılavuzun güncel versiyonunda biyopsi öncesi MR görüntüleme yapılması da öneriler arasında yer almaktadır³. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MR'de şüphelenilen lezyonlardan yapılan hedefli transrektal Ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğundaki biyopsilerde kanser yakalama oranlarının sistematik TRUS biyopsilere kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir⁴⁻⁷. Üç çeşit hedefli biyopsi tekniği mevcuttur (1- MR kılavuzluğunda/in-bore biyopsi, 2- MR-TRUS füzyon biyopsi, 3- Kognitif füzyon (KF) biyopsi). MR kılavuzluğunda biyopsi, MR odasında gantri içerisinde, MR uyumlu malzemeler kullanılarak yapılmaktadır. Zaman alıcı ve maliyeti yüksek bir yöntemdir⁸. MR-TRUS füzyon biyopsi, daha önce elde olunmuş MR görüntüleri farklı yazılımlar kullanılarak US cihazı üzerinde TRUS görüntüleriyle füzyone edilerek gerçek zamanlı olarak yapılır. Bunun için kullanılacak füzyon cihazlarının pahalı olması nedeniyle, her merkezde ulaşımı kolay değildir. Kognitif füzyon biyopsi ise daha önce elde olunmuş MR görüntülemelerindeki neoplazi açısından şüpheli veriler kullanılarak, TRUS kılavuzluğunda belirlenen hedefe yönelik olarak yapılan biyopsi yöntemidir. Kognitif füzyonun avantajları arasında diğer yöntemlere kıyasla düşük maliyetli ve hızlı olması, füzyon cihazı gibi ekipmanlara ihtiyaç olmaması yer almaktadır. Operatör bağımlı olması ve hedeflenen lezyonun küçük boyutlu ve US'de parankimle benzer ekojenitede olduğu durumlar yöntemin dezavantajları arasındadır⁹.

Biz de çalışmamızda mp-MR görüntülerde PIRADS 3 ve üzeri lezyonlara yönelik yapılan MR-TRUS füzyon biyopsi ve KF biyopsi tekniklerinin kanser saptama oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2017-2022 yılları arasında biyopsi öncesi yapılmış mp-MR tetkiklerinde PIRADS 3 ve üzeri lezyonu bulunan, PSA değeri 2-20 ng/ml arasında olan, daha önce hiç prostat biyopsisi yapılmamış ve mp-MR tetkiki sonrası ilk 6 ay içerisinde MR-TRUS biyopsi veya KF biyopsi yapılmış hastalar tarandı. Tanımlanan kriterlere uyan, mp-MR tetkikinde 5 mm'den büyük, PIRADS 3 ve üzeri lezyonu bulunan, MR-TRUS füzyon biyopsi yapılan 48 hasta ve KF biyopsi yapılan 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Karşılaştırma yapabilmek ve gruplar arasında homojeniteyi sağlayabilmek için, lezyon boyutu ve PIRADS skoru benzer hastalar seçildi. Tüm hastalarda mp-MR incelemede PIRADS skoru en yüksek (hedef lezyon) olan lezyon hedef alındı. Hastada bilinen prostat malignitesi olması, daha önce prostat biyopsisi yapılmış olması ve mp-MR'de hedef lezyon boyutunun <5 mm olması dışlanma kriteri olarak kullanıldı. Otuzsekiz hastanın (38/96, %40) Mp-MR tetkikleri 3 T.0 MR cihazı (Philips, Achieva, Netherlands) ve 58 hastanın (58/96, %60) tetkikleri 1,5 T.0 MR cihazında (General Electric Signa Explorer, GE Medical Systems, USA) ile pelvik koil kullanılarak elde edildi. Değerlendirmeler T2 ağırlıklı sagittal-aksiyal-koronal, T1 ağırlıklı aksiyal, difüzyon ağırlıklı görüntüler (b50, 600, 1000, 1500) ve T1 ağırlıklı yağ baskılı dinamik kontrastlı imajlar üzerinden yapıldı. 2017-2019 tarihleri arasında elde olunan Mp-MR imajlar PIRADS v2, 2019-2022 tarihleri arasında elde olunan mp-MR imajlar PIRADS v2.1'e göre abdomen radyoloğu tarafından analiz edildi. Tüm biyopsiler, bu alanda tecrübesi bulunan bir radyolog tarafından yapıldı. Her hastada hedef lezyona yönelik iki hedefli biyopsi, ardından tüm kadranlardan 10 adet standart biyopsi yapıldı. Kognitif füzyon biyopsiler Canon Aplio i600 (Canon Medical System, Tokyo, Japan) ile ve MR-TRUS füzyon biyopsiler ise Canon Aplio 500 (Canon Medical System, Tokyo, Japan) cihazında Aplio 500 Platinum füzyon cihazı eşliğinde yapıldı (Şekil 1).

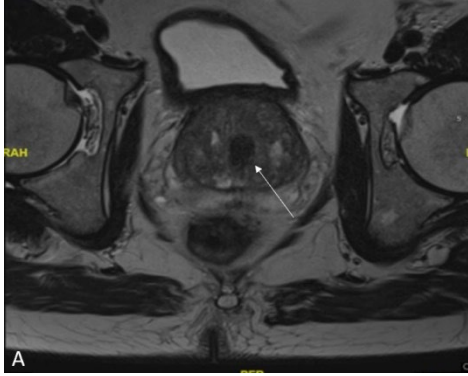
Hastaların yaşları, mp-MR öncesi son 3 ay içerisinde elde olunmuş PSA değerleri, prostat volümleri, lezyonların boyutları (uzun aksı) ve PIRADS skorları kaydedildi. Retrospektif olarak planlanan çalışma, fakültemiz Araştırma Etik Kurulu'nun 10 Kasım 2022 tarih ve 2022-17/36 nolu onayını almıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer frekans ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov - Smirnov testi ile kontrol edildi. Kantitatif verilerin karşılaştırılması için normal dağılıma uygun veriler için bağımsız örnekler t testi, uygun olmayan veriler için Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin

MR-TRUS Füzyon ve Kognitif Füzyon Biyopsi Teknikleri

karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0* (IBM, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır.



Şekil 1.

67 yaşında erkek hastada Kognitif Füzyon biyopsi işlemi. (A) mp-MRG'de T2 aksiyel MR kesitinde sol mid-prostatik düzeyde periüretral alanda PIRADS 3 lezyon (beyaz ok), (B) Ultrasonografi kesitinde aynı lezyonun görüntüsü (beyaz ok) ve (C) Ultrasonografi kesitinde lezyon içerisinde iğnenin görüntüsü (beyaz ok).

Bulgular

Kognitif füzyon biyopsi yapılan hasta grubunda yaş, prostat volümü, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ve lezyonların uzun aks değerleri sırasıyla $63,7 \pm 7,7$ yıl, $73,6 \pm 51$ cm³, $7,92 \pm 4,8$ ng/ml, $12,5 \pm 4$ mm ve MR-

TRUS füzyon biyopsi yapılan grupta sırasıyla $64,5 \pm 8,6$ yıl, $68,1 \pm 32$ cm³, $6,03 \pm 3,39$ ng/ml, $12,5 \pm 3,9$ mm'dir. İki grup arasında KF yapılan grupta ortalama PSA düzeyleri, MR-TRUS grubuna kıyasla daha yüksekti ve aralarında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,037$). Diğer veriler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Her iki grupta da mp-MR tetkiklerinde PIRADS 3 lezyonu olan 28 hasta, PIRADS 4 lezyonu olan 16 hasta ve PIRADS 5 lezyonu olan 4 hasta vardı. Demografik veriler ve PIRADS skorları Tablo I'de özetlenmiştir. Kognitif füzyon yapılan grupta saptanan kanser yakalama oranı %41,7 (20/48 hasta), MR-TRUS füzyon biyopsi yapılan grupta %39,6 (19/48 hasta) olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,835$). Yapılan hedefli biyopsi sonuçlarında ise kanser saptama oranları KF grubunda %85 (17/20 hasta), MR-TRUS grubunda %73,7 (14/19 hasta) idi. Bu sonuçlarda da iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,518$). Prostat volümü, PSA düzeyi ve PIRADS skoruna göre herhangi bir kanser veya hedefli biyopside kanser saptama oranları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo I. Hastaların demografik verileri ve PIRADS skorları

	Kognitif Füzyon	MR-TRUS Füzyon	<i>p</i>
Hasta sayısı	48	48	
Yaş	$63,7 \pm 7,7$	$64,5 \pm 8,6$	0,629
Prostat volümü	$73,6 \pm 51$ cm ³	$68,1 \pm 32$ cm ³	0,531
PSA değeri	$7,92 \pm 4,8$	$6,03 \pm 3,39$	$p=0,037$
Lezyon uzun aksı	$12,5 \pm 4$ mm	$12,5 \pm 3,9$ mm	0,980
PIRADS 3	28	28	1
PIRADS 4	16	16	
PIRADS 5	4	4	

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde prostat biyopsisi, kanser tanısında oldukça önemli olmasına ve sıklıkla yapılmasına rağmen, öncelikle tercih edilecek TRUS prostat biyopsi yöntemi konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak, hedefli biyopsilerin, prostat kanseri yönetiminde doğru tanı ve risk sınıflandırması yönünden sistematik biyopsilerden daha iyi sonuçlar verdiğine dair genel görüş vardır¹⁰⁻¹². Literatürde TRUS biyopsi metotlarının performanslarının karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. MR-TRUS biyopsi ile KF biyopsi tekniklerinin karşılaştırıldığı, üç merkezli ve 95 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, iki tekniğin kanser yakalama oranları sırasıyla %47 ve %53 olarak bildirilmiştir¹³. Bu çalışmada biyopsiler üç farklı merkezde, farklı

deneyim seviyelerine sahip operatörler tarafından yapılmasına rağmen, biyopsi sonuçlarına göre iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır¹³. Çalışmamız tek merkezli olduğu ve tüm TRUS biyopsiler aynı kişi tarafından yapıldığı için operatöre bağlı değişkenlikler minimuma indirildi.

Wegelin ve ark.'nın üç farklı (in-bor, MR füzyon ve KF) TRUS biyopsi tekniğini karşılaştırdıkları 43 çalışma içeren meta-analizlerinde de yöntemlerin kanser saptama başarılarında birbirlerine herhangi bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir¹⁴. Turkey ve ark.'nın 5 mm ve üzerinde, \geq PIRADS 3 lezyonu bulunan 100 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada iki teknik arasında kanser saptama oranlarında [MR-TRUS %78,4 (40/50 hasta), KF %74 (37/50 hasta)] anlamlı farklılık bulunmamıştır¹⁵. Biz de Turkey ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde PIRADS 3 ve üzeri ve >5 mm olan lezyonları değerlendirirken çok küçük boyutlu lezyonları, yöntemlerin kanser saptama oranlarındaki güvenilirliğini düşürebileceğinden çalışmaya dahil etmedik. Wysock ve ark.'nın 125 hastayla (172 hedefli lezyon) yaptıkları, MR-TRUS ve KF biyopsi tekniklerini karşılaştırdıkları prospektif çalışmada, sırasıyla 55 (%32) ve 35 (%20,3) lezyonda kanser saptamışlar ve MR-TRUS füzyon biyopsinin kanser saptama oranlarını artırmadığını göstermişlerdir¹⁶. Ancak, çalışmalarında MR-TRUS biyopsi sonuçlarının, KF sonuçlarına göre histolojik olarak daha bilgilendirici olduğuna ve kanser saptama oranlarının daha yüksek olmaya yatkın olduğuna dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, daha küçük lezyonlarda da MR-TRUS biyopsi ile daha fazla kanser tespit ettiklerini de eklemişlerdir¹⁶. Yamada ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır¹⁷. Hedef lezyon boyutu >5 mm olan hastalarda, iki biyopsi tekniği arasında anlamlı fark saptanmazken, en büyük lezyon boyutu <5 mm olan hastalarda kanser saptama oranları MR-TRUS grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (MR-TRUS %66,6 (24/36 hasta), KF %39,2 (11/28 hasta)¹⁸. Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, boyutu >5 mm olan malignite şüpheli lezyon varlığında, iki tekniğin birbirine bariz bir üstünlüğü olmadığı görülmektedir.

Diğer taraftan, Cool ve ark.'nın, 3 farklı deneyim seviyesine sahip operatörler tarafından, 100 hastalık biyopsi simülatörü ile yapılan prospektif çalışmada, KF'nin MR-TRUS biyopsiye göre kanser yakalama oranlarının düşük olduğunu bildirmişlerdir¹⁸. Ancak, bu çalışmada gerçek hastalar yerine TRUS biyopsi simülatörü kullanmış olmaları ve de yalnızca klinik olarak anlamlı kanseri temsil eden lezyonlara yönelik biyopsi yapmış olmaları verilerin doğruluğunu etkileyebilecek faktörler olarak değerlendirilebilir.

Kwak ve ark.'nın ise yaptıkları başka bir çalışmada, farklı deneyim seviyelerine sahip (1 yıldan az ve 18 yıllık deneyime sahip) iki operatör tarafından MR-

TRUS biyopsi yapılan hastaları içeren çalışmada, gerçek KF biyopsi yapmadan, US görüntüsü üzerinden hedef lezyonların konumlarını kaydetmişlerdir¹⁹. Kognitif yöntemle kaydedilen konumlar ile yazılım programı üzerinden belirlenen MR füzyon hedeflerinin konumları arasında ortalama 10,6 mm'lik bir mesafe olduğunu, vakaların sadece %15,3'ünde 5 mm'den az bir tutarsızlık ve %12,5'inde 20 mm'den fazla bir tutarsızlık olduğunu bildirmişlerdir. İki yöntem arasındaki bu tutarsızlık düzeyi, hem hedef lezyonunun lokalizasyonuna hem de operatör tecrübesine göre değişse de, hedef lezyonun konumundan bağımsız yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun KF tekniği kullanıldığında, bazı tümörlerin uygunsuz veya hatalı bir şekilde hedeflenebileceği ve patolojide eksik veya yanlış karakterizasyona yol açabileceği belirtilmiştir. Çalışma grupları oluştururken yöntemlerin performanslarını doğru bir şekilde değerlendirebilmek için benzer gruplar oluşturması gereğinden hareketle, çalışmamızda iki tekniği kıyaslarken, KF yönteminin doğruluğunu etkileyebileceğini düşündüğümüzden mp-MR'de <5 mm'den küçük, PIRADS 3 ve altındaki lezyonları değerlendirmeye almadık. Bu veriler ışığında, literatürdeki çalışmaların büyük kısmında olduğu gibi, iki teknik arasında kanser saptama oranlarında anlamlı farklılık saptamadık (p=0,835). Bu nedenle, KF yönteminin işlem süresini oldukça kısaltması, maliyeti yüksek füzyon cihazı gerektirmemesi nedeniyle öncelikle tercih edilmesi gereken yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, tüm literatür verilerine baktığımızda hedef lezyon boyutunun çok küçük (<5 mm) olduğu hastalarda öncelikle tercih edilmesi gereken yöntemin hangisi olması gerektiği halen tartışmalı bir konudur. Mevcut çalışmalar hedef lezyonun <5 mm olduğu durumlarda MR-TRUS biyopsi yönteminin sonuçlarının daha başarılı olduğunu gösterse de, daha fazla vaka sayısı içeren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı, TRUS biyopsi tekniklerinden sadece ikisini kıyaslamamız ve çalışmamızın retrospektif olması gibi kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bu nedenle hangi biyopsi tekniğinin tercih edilmesi gerektiğiyle ilgili olarak tüm tekniklerin karşılaştırıldığı, daha fazla hasta sayısı içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, mp-MR görüntüleme PIRADS 3 ve üzeri, >5 mm lezyonu bulunan hastalarda, kanser saptama oranlarında iki biyopsi yöntemi arasında anlamlı farklılık saptamadığımız için; daha kolay ulaşılabilir olması, maliyeti yüksek ekipman gerektirmemesi ve işlem süresinin daha kısa sürmesi nedeniyle öncelikle KF tekniğinin kullanılmasını önermekteyiz.

MR-TRUS Füzyon ve Kognitif Füzyon Biyopsi Teknikleri

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 10 Kasım 2022
Karar No: 2022-17/36

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mertan FV, Berman R, Szajek K, et al. Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices* 2016; 13: 129-41.
2. American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1. PI-RADS.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU guidelines: prostate cancer. 2019. [Cited 06,10,2019.] Available from URL: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/>.
4. Baco E, Rud E, Magne L, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol* 2016; 69: 149–56.
5. Mariotti GC, Costa DN, Pedrosa I, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol* 2016; 34: 416.e9–e14.
6. Hendriks R, Padhani AR, Catto J, Vickers A. Platinum priority – prostate cancer – editor’s choice head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2018; 5: 579–81.
7. Td O, Wegelin IF, Van Melick HHE, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol* 2017; 71: 517–31.
8. Rosario DJ, Walton TJ, Kennish SJ. In-bore multiparametric magnetic resonance imaging targeted biopsy: as good as it gets? *Eur Urol* 2018; 75: 579–81.
9. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, et al. Comparative effectiveness of targeted prostate biopsy using MRI-US fusion software and visual targeting: a prospective study. *J Urol* 2016; 196: 697.
10. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, BorghiM, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1767–1777.
11. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713–719.
12. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int* 2014;114:641–652.
13. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268:461–469.
14. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):517-531.
15. Turkay R, Inci E, Yildiz O, Ozgur E, Taşci Aİ. Cognitive Versus Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Which One Is Worthier to Perform? *Ultrasound Q*. 2020;36:345-349.
16. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):343-51.
17. Yamada Y, Shiraishi T, Ueno A, et al. Magnetic resonance imaging-guided targeted prostate biopsy: Comparison between computer-software-based fusion versus cognitive fusion technique in biopsy-naïve patients. *Int J Urol* 2020;27:67-71.
18. Cool DW, Zhang X, Romagnoli C, et al. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *Am J Roentgenol*. 2015;204:83–91.
19. Kwak JT, Hong CW, Pinto Pa, et al. Is visual registration equivalent to semiautomated registration in prostate biopsy? *Biomed Res Int* 2015;2015:394742.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi

Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba GÜLLÜ KOCA, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, İbrahim Ethem PINAR, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ

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

ÖZET

İlk oral proteazom inhibitörü (PI) olan iksazomib, lenalidomid ve deksametazon (IRd) ile kombinasyon halinde relaps refrakter multipl miyelomun (RRMM) tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışma sonuçları her zaman gerçek dünyadaki sonuçlarla örtüşmez. Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşamda RRMM'li hastaların tedavisi için iksazomib bazlı kombinasyon tedavisinin sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan toplam 45 RRMM tanılı hasta retrospektif olarak dahil edildi. Medyan takip süresi 15.9 ay (0.3-53.8) ve medyan yaş 66 (40-84) idi. Hastaların %8.8'i 2. sırada, % 15.5'i 3. sırada, %35.5'i 4. sırada ve %40'ı da ≥5. sırada iksazomib aldı. Genel olarak, IRd'den önce hastaların %100'ü PI (bortezomib %100, karfilzomib %31.1), %88.8'i immünomodülatör ilaç (IMiD) (lenalidomid %86.6, pomalidomid %33.3, talidomid %4.4) almış ve %55.5'ine de otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Hastaların hepsi lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomib almıştır. Tedavi, yan etki nedeniyle düşük bir kesilme oranıyla (%6.6) iyi tolere edilmiştir. En sık görülen yan etkiler sitopeni (%50) ve enfeksiyon (%25) olmuştur. Genel yanıt oranı %77.7, çok iyi kısmi yanıt oranı %20, tam yanıt oranı % 28,5 kısmi yanıt oranı %11.4, minimal yanıt oranı %5.7, stabil hastalık oranı %5.7, progresif hastalık oranı %28.5 saptandı. Iksazomib tedavisinde medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 29.1 aydı (%95 GA 17.2-40.9). PFS 12 ve 24 ayda sırasıyla %75 ve %59 idi. Medyan genel sağkalım (OS) 22.6 ay (%95 GA 18.8-40.9) idi; OS 12 ve 24 ayda sırasıyla %73 ve %49 idi. Gerçek yaşamda RRMM hastalarında IRd etkili, güvenli ve oral verilebilmesi nedeniyle kolay uygulanabilir bir rejimdir.

Anahtar Kelimeler: Myelom. Relaps. Refrakter. İksazomib.

Combination Experience of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: Real-Life Data

ABSTRACT

Ixazomib, the first oral proteasome inhibitor (PI), is approved for treating relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) in combination with lenalidomide and dexamethasone. However, clinical trial results do not always match real-world results. This study aimed to evaluate the results of ixazomib-based combination therapy for the treatment of patients with RRMM in real life. A total of 45 patients with RRMM from the Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Hematology were included in the study retrospectively. The median follow-up time was 15.9 months. The median age was 66 (40-84). 8.8% of patients were ranked 2nd, 15.5% were ranked 3rd, 35.5% were ranked 4th, and 40% were ≥5th took ixazomib. Overall, 100% of patients were on PIs (bortezomib 100%, carfilzomib 31.1%), 88.8% on immunomodulatory drugs (IMiD) (lenalidomide 86.6%, pomalidomid 33.3%, thalidomid 4.4%) and 55.5% also underwent autologous stem cell transplantation before the combination of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone (IRd). All patients received ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone. The treatment was well tolerated, with a low discontinuation rate due to adverse events (6.6%). The most common side effects were cytopenia (50%) and infection (25%). The overall response rate was 77.7%, the very good partial response rate was 20%, the complete response rate was 28%, the partial response rate was 11.4%, the minimal response rate was 5.7%, the stable disease rate was 5.7%, and progressive disease rate was 28.5%. Median progression-free survival (PFS) on ixazomib treatment was 29.1 months (95% CI 17.2-40.9). PFS was 75% and 59% at 12 and 24 months, respectively. Median overall survival (OS) was 22.6 months (95% CI 18.8-30.3); OS was 73% and 49% at 12 and 24 months, respectively. IRd is an effective, safe, and easy-to-administer regimen in real-life RRMM patients because it can be administered orally.

Keywords: Myelom. Relaps. Refractory. Iksazomib.

Geliş Tarihi: 10.Şubat.2023
Kabul Tarihi: 20.Nisan.2023

Dr. Tuba ERSAL
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, 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
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830
Şeyma YAVUZ: 0000-0003-1250-644X

İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Multipl miyelomun (MM) sonuçları son 15 yılda proteazom inhibitörleri (PI) ve immünomodülatör ilaçların (IMiD) kullanıma girmesiyle önemli ölçüde iyileşmiştir ve bu ajanlar günümüzde MM tedavisinin omurgasını oluşturmaktadır^{1,2,3}. Bir peptid boronik asit proteazı inhibitörü olan iksazomib, bortezomibden farklı bir kimyasal yapıya ve farmakolojik özelliklere sahip, oral olarak uygulanan bir ajandır^{4,5}. İksazomib'in klinik öncesi çalışmalarında lenalidomid ile sinerjiye sahip olduğu gösterilmiştir⁶. TOURMALINE-MM1 çalışmasında iksazomibin lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanılmasının relaps refrakter multiple myelom (RRMM) hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁷. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, RRMM'li 722 hastada oral bir PI'ü olan iksazomibin lenalidomid-deksametazon ile kombinasyon halinde etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bulgular, plasebo (lenalidomid-deksametazon) (PFS 14,7 ay) ile karşılaştırıldığında iksazomib-lenalidomid-deksametazon (IRD) (20,6 aylık PFS) ile PFS'de %35'lik bir iyileşme göstermiştir (HR, 0.74; %95 GA, 0.587 0.939; p<0.01)⁷. Bu veriler, önceden en az bir tedavi almış RRMM'li hastaların tedavisi için lenalidomid-deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomibin onaylanmasına (ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri daha sonra da Avrupa Birliği ve diğer birçok ülkede) yol açmıştır.

Gerçek yaşam etkinliği bir tedavinin rutin pratikteki gerçek faydasını yansıtmaktadır. Klinik çalışmalar ile gerçek yaşam verileri arasındaki farklara neden olan potansiyel faktörler arasında hasta seçimi, katı dahil/hariç tutma kriterleri, hasta ve hekim tercihi, uzun süreli toksisite yükü, maliyet ve ulaşım sayılabilir. Bu nedenle, RRMM için tedavi rejimlerine ilişkin gerçek dünya verileri, bu hastalarda tedavi kararı verilmesinde önemli bir etkidir. Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşamda RRMM'li hastaların tedavisi için iksazomib bazlı kombinasyonun sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ağustos 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve 'International Myeloma Working Group' (IMWG) kriterlerine⁸, göre RRMM tanısı ile en az bir kür IRd kombinasyon tedavisi almış, 18 yaş üzeri erkek veya kadın 45 hasta dahil edildi. Toplanan veriler demografik bilgileri, miyelomla ilişkili laboratuvar parametrelerini, klinik özellikleri, uygulanan tedavi rejimlerini, tedavi yanıtlarını ve yan etkilerini içermektedir. Tedavi yanıtı, güvenlik ve tolere edilebilirlik, tedavide ortaya çıkan advers olaylar, doz azaltma, doz kesintisi ve toksisite nedeniyle tedavinin kesilmesi temel alınarak değerlendirildi.

Hastalık yanıtı ve hastalık ilerlemesi, IMWG kriterlerine göre değerlendirildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), iksazomibin ilk doz tarihinden belgelenen progresyon tarihine kadar hesaplandı veya mevcut değilse, bir sonraki tedavinin tarihi, progresyon veya herhangi bir nedenden ölüm (hangisi daha önce olursa) tarihi olarak kabul edildi. Genel sağkalım, iksazomibin ilk dozu tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar hesaplanmıştır. Progresyon göstermeyen veya ölmeyen hastalar için PFS, son değerlendirme tarihi veya son temas zamanı olarak belirlendi. Genel sağkalım (OS), teşhisten herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan hastalar için hayatta kalma verileri, hastanın bilinen son yaşadığı tarihe göre belirlendi. Medyan hayatta kalma süresi, OS ve PFS olasılıkları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İlaç toksisiteleri yan etkinin derecesine göre: Grade 1: hafif, Grade 2: orta, Grade 3: şiddetli, Grade 4: hayatı tehdit eden olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı.

İstatistiksel analizler SPSS V26.0 kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (18/01/2023 tarih, 2023-2/7 sayı).

Bulgular

Ağustos 2018'den Ocak 2023'e kadar iksazomib bazlı tedavi alan 30'u erkek (%67) ve 15'i kadın (%33) toplamda 45 RRMM hastası çalışmaya dahil edildi. İksazomib tedavisi başlangıcından itibaren medyan takip süresi 15.9ay (0.3-53.8) idi. İksazomib tedavisinin başlangıcında medyan yaş 66 (40-84) idi. Hastaların %82.1'i ISS'e göre evre II ve III'dü. Tüm hastalar bortezomib bazlı indüksiyon aldı, %55.5'ine birinci basamak tedavilerinin bir parçası olarak otolog kök hücre nakli yapıldı. İksazomib bazlı tedaviye geçilme nedeni % 73 hastada ise nüks %27 hastada ise refrakter hastalık idi. İksazomib tedavisinden önce, hastaların %86.6'sı lenalidomid, %33.3'ü pomalidomid ve %4.4'ü talidomid almıştır. Hastaların medyan iksazomib alma basamağı 5 (2-8) idi. Çalışmadaki hastaların klinik ve tedavi ile ilgili özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. İksazomib, hastaların tamamında lenalidomid ve deksametazon ile kombine edilmiştir. İksazomib'in kesilmesinin nedenleri çoğunlukla (%45) yanıtızlık ve progresyondur (Tablo II). Tedavi genellikle güvenliydi ve iyi tolere edildi. Hastaların %42.2'sinde iksazomib ile ilişkili olarak değerlendirilen en az bir yan etki yaşadı ve bu yan etki %50 oranında grade 3-4 idi. Olayların çoğu hematolojik toksisiteler ve enfeksiyonlardı (Tablo III). %20'inde (n=9) doz azaltımı yapıldı ve %6.6'sında (n=3) toksisite nedeniyle tedavi kesildi. İksazomib bazlı kombinasyon tedavisine genel yanıt oranı %77.7

Multiple Myelomda Kombinasyon Tedavisi

(27/45) idi. Yanıtı değerlendirilebilen %78 (35/45) vaka arasında, tam remisyon (CR) %28.5, çok iyi kısmi yanıt (VGPR) %20, kısmi yanıt (PR) %11.4, minimal yanıt (MR) %5.7, stabil hastalık (SD) %5.7 ve progresif hastalık (PD) %28.5 vardı (Tablo IV). IRd tedavisi için medyan PFS 29.1 aydı (%95 GA 17.2–40.9) (Şekil 1). PFS 12 ve 24 ayda sırasıyla %75 ve %59 idi. Medyan OS 22.6 ay (%95 GA 18.8–40.9) idi (Şekil 2). OS 12 ve 24 ayda sırasıyla %73 ve %49 idi.

Tablo I. Hastaların klinik ve tedavi özellikleri

Değişkenler	n:45 (%100)
Cinsiyet	
Kadın	15 (33.3)
Erkek	30 (66.7)
IRd başlama yaşı medyan (aralık)	66 (40-84)
≤65yaş	22 (48.9)
66-75yaş	15 (33.3)
>75yaş	8 (17.8)
M-protein tipi	
IgG	27 (60)
IgA	9 (20)
Hafif zincir	7 (15.5)
Diğer	2 (4.5)
ISS evre	
Evre I	8 (17.7)
Evre II	16 (35.5)
Evre III	21 (46.6)
IRd'den önce kaç sıra tedavi aldığı	
1	4 (8.8)
2	7 (15.5)
3	16 (35.5)
≥4	18 (40)
IRd kullanım durumu	
OKİT'ten önce	11 (31.4)
OKİT'ten sonra	25 (71.4)
Medyan IRd basamağı, aralık	5 (2-8)
Medyan IRd kür sayısı, aralık	5 (1-32)
Önceki tedaviler	
OKİT	25 (55.5)
PI (bortezomib veya karfilzomib)	45 (100)
Bortezomib	45 (100)
Karfilzomib	14 (31.1)
IMiD (lenalidomid veya pomalidomid veya talidomid)	40 (88.8)
Lenalidomid	39 (86.6)
Pomalidomid	15 (33.3)
Talidomid	2 (4.4)
Hastalık durumu	
Relaps	33 (73)
Refrakter	12 (27)
Son durum	
Yaşıyor	23 (51)
Eksitus	22 (49)

Kısaltmalar: OKİT: otolog kemik iliği transplantasyonu, PI: proteazom inhibitörü, IMiD: immünomodülatör ilaçlar,

Tablo II. IRd tedavisini kesme nedenleri

İlaç bırakma nedenleri	n:36 (%100)
Yanıtızlık-progresyon	16 (45)
Yan etki	3 (8)
Hastanın takipten çıkması	4 (11)
Ölüm	9 (25)
İkinci primer malignite	1 (3)
Tedavinin yeterli bulunması	3 (8)

Tablo III. IRd ilişkili yan etkiler

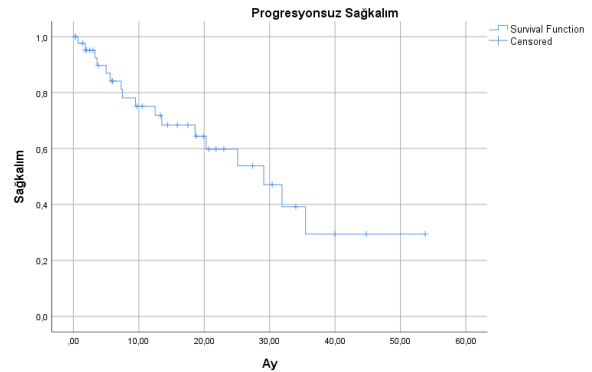
Toksisiteler, n (%)	Herhangi bir grade	Toksisitenin derecesi	
		Grade 1-2	Grade 3-4
Tüm toksisteler	32(100)	16(50)	16(50)
Sitopeni	16 (50)	8	8
Nötropeni	9	5	4
Trombositopeni	7	3	4
Enfeksiyon	8 (25)	3	5
Pnömoni	2	1	1
Sepsis	4	-	4
FEN	2	2	-
ARY	1 (3)	-	1
AKS	1 (3)	1	-
İshal	2 (6)	2	-
Elektrolit bozukluğu (hipokalsemi, hipopotasemi)	2 (6)	2	-
Cilt döküntüsü	1 (3)	-	1
Periferik nöropati	1 (3)	-	1

Kısaltmalar: FEN: febril nötropeni, ARY: akut renal yetmezlik, AKS: akut koroner sendrom.

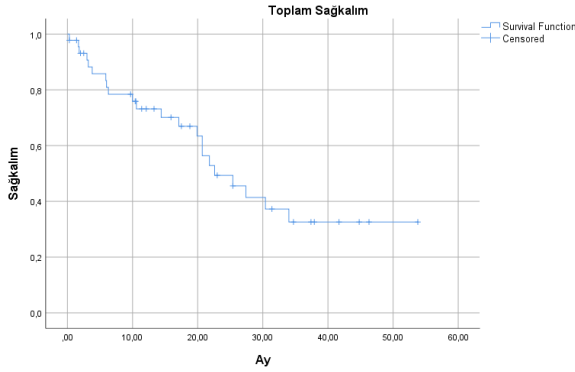
Tablo IV. IRd tedavi yanıt durumu

Yanıt durumu	n:35 (%100)
CR	10 (28.5)
VGPR	7 (20)
PR	4 (11.4)
MR	2 (5.7)
SD	2 (5.7)
PD	10 (28.5)
ORR	27 (77.7)

Kısaltmalar: CR: tam yanıt, VGPR: çok iyi kısmi yanıt, PR: kısmi yanıt, MR: minimal yanıt, SD: stabil hastalık, PD: progresif hastalık, ORR: tüm yanıt oranı.



Şekil 1.



Şekil 2.

Tartışma ve Sonuç

RRMM tanısıyla iksazomib kombinasyon tedavisi alan 45 hastanın gerçek dünya verilerini retrospektif olarak sunuyoruz. Gerçek dünyadaki kohortumuz, IRd ile Rd'i karşılaştıran TOURMALINE-MM1 çalışmasına⁷ dahil olanlarla aynı yaşta idi (medyan yaş 66'e karşı 66 yaş) ve daha ileri evre (ISS II-III) (%71'e karşı %82) olma eğilimindeydi. Hastalar IRd öncesinde daha sık olarak bortezomib (%87'ye karşı %100) ve lenalidomid (%26'ya karşı %86.6) almışlardı. Hastaların hepsine klinik çalışmada olduğu gibi lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde iksazomib verildi. Türkiye'deki geri ödeme şartlarına göre IRd tedavisi için bortezomib ve lenalidomid bazlı tedavi almış olma ve bu ilaçlara dirençli olmama şartı olduğundan hastalara ileriki basamaklarda bu tedavi uygulanabildi. IRd kombinasyonu %75.5 hastada ≥ 4 . sırada verildi ve ancak %24 hastada 2. ve 3. sırada endikasyon dışı izin alınarak başlandı. Medyan kür sayısı 5 (1-32) idi. Veri setimizde ORR %77.7, 24 aylık PFS % 59 ve OS %49 idi. Medyan OS 22.6 ay ve PFS 29.1 aydı. Takip süresince ölüm oranı %51 (n:22) idi.

TOURMALINE-MM1 çalışmasında ise yaklaşık 15 aylık medyan takip süresinde medyan PFS 20.6 ay, median OS 53,6 aydı. Bu çalışmada medyan tedavi süresi 17 ay idi. Çalışmamızın OS verilerinin kısa olmasının hastaların bu tedaviyi daha ileri sıralarda almalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca ölen hasta sayısının fazla olmasının da katkısı olmuştur.

Yakın zamanda Cohen ve ark. tarafından bildirilen 78 hastanın olduğu retrospektif çalışmada medyan takip süresi 22 ay ve medyan yaş 68'di. IRd daha çok erken basamakta kullanılmıştı. Hastaların yalnızca %17'si ≥ 4 . sırada iksazomib tedavisi almıştı. Bu çalışmada medyan OS'e ulaşılmadı, 12 ve 24 aylık OS sırasıyla %91 ve %80 idi. Çalışmada hastaların %70'inde iksazomib ile ilişkili olarak değerlendirilen en az bir yan etki yaşanmış ve %31'inin grade 3-4 yan etki olduğu belirtilmiştir. Bu yan etkilerin çoğu

hematolojik ve gastrointestinal toksisite olup iksazomib ile ilişkili ölüm olmamış. Hastaların %31'inde doz azaltımı, %11'inde ise toksisite nedeniyle ilacı bırakılmıştır⁹.

IRd ile tedavi edilen 138 hastanın alındığı bir başka çalışmada hastaların medyan takip süresi 9.1 ay ve IRd için medyan tedavi süresi 7.2 aydı. Medyan yaş 68 ve tüm hastalar için medyan PFS 27.6 aydı. ORR genel popülasyonda %68.5 olup bu oran erken basamaklarda daha yüksekti (ikinci basamakta IRd alan hastalarda %76.6, üçüncü basamakta %64.3 ve üçüncü basamaktan sonrakilerde %55). Terpos ve ark.'nın bu çalışmasında tedaviyi bırakma oranı %13.7 idi. Bu çalışmada görülen yan etkiler %28.3 periferik nöropati, %8 pnömoni, %5.9 hipertansiyon, %3.6 derin ven trombozu ve %2.9 herpes zosterdi. Bu çalışmada toplam 11 (%8) ölüm gözlemlendi ve bunların 4'ü (%36) hastalık progresyonuna bağlıydı¹⁰.

Varga ve arkadaşlarının 77 hastalık kohortunda PFS 11 ay olarak bildirdi; bununla birlikte, bu hastalar daha ağır ön tedavi görmüşlerdir ve %74'ü daha önce 2 veya daha fazla tedavi basamağı almışlardı¹¹.

Bizim çalışmamıza göre de IRd tedavisi iyi tolere edildi. Yan etki oranı %42.2 olup en sık hematolojik toksisiteler (%50) ve enfeksiyonlar (%25) görüldü (Tablo III). Bu enfeksiyonların %50'si mortal seyretti. Yan etkiler nedeniyle ilaç doz azaltma oranı %20 (n:9), kalıcı ilaç bırakılma oranı %6.6 (n:3) oldu. Bu oranlar Cohen ve ark. yaptığı çalışmadan daha düşüktü. Yan etki oranımızın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni düşük dereceli yan etkilerin kayıtlarının eksik tutulması olabilir. Yine de grade 3-4 yan etkinin daha fazla olması hastalarımızın öncesinde çok basamaklı tedaviler almış olmasından kaynaklanabilir.

Özetle, çalışmamız iksazomib bazlı kombinasyonların gerçek dünya verisi olarak RRMM hastalarında anti-mielom tedavinin 2. ve sonraki basamaklarında %77.7'lik ORR ve 29.1 aylık bir medyan PFS ile etkili ve güvenli rejimler olduğunu göstermektedir. İksazomib bazlı rejimler özellikle COVID-19 pandemisi döneminde hastaneye gelme sıklığını azaltan ve hastaneye ulaşımında sorun olan hastalar için iyi bir seçenektir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 18/01/2023

Karar No: 2023-2/7

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: TE,VÖ.; Veri toplama ve işleme: TE, CY,BO,ÖC, SÇ, TGK, FÇH, SY,İEP; Analiz ve verilerin yorumlanması: RA,FÖ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: TE,.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1225-33.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
3. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385(9983):2197-208.
4. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res.* 2010;70(5):1970-80.
5. Lee EC, Fitzgerald M, Bannerman B, et al. Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011;17(23):7313-23.
6. Chauhan D, Tian Z, Zhou B, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5311-21.
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-34.
8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34.
9. Cohen YC, Magen H, Lavi N, et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1273-81.
10. Terpos E, Maouche N, Minarik J, et al. "Real World" Data on the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Combined Study from the Greek, Czech and UK Databases. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):3087-.
11. Varga G, Nagy Z, Demeter J, et al. Real World Efficacy and Safety Results of Ixazomib Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Data Collected from the Hungarian Ixazomib Named Patient Program. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(4):1615-20.

Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi

Ayşe AKBAŞ, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Çiğdem USTA

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

ÖZET

Yarı ince kesitlerin kullanımı histolojik ve klinik tanı çalışmalarında önemli bir yere sahiptir. Fakat bu amaçla kullanılan plastik gömme ortamları hidrofobik oldukları için boyaların dokulara girişini sınırlandırmaktadırlar. Bu çalışmada; yarı ince epon kesitlerin boyanmasında daha çok detay sağlamak üzere bilinen epon solventleri ile asetonun karşılaştırılması ve daha önce denenmemiş toluidine blue-eozin ikili boyamasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada sıçan beyin, ince bağırsak ve pankreas doku örneklerine ait epon bloklardan ultramikrotom ile 1µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Boyama öncesi epon kesitlere boyaların penetrasyonunu kolaylaştırmak amacı ile sodyum hidroksit, periyodik asit ve aseton ile üç ayrı etching uygulandı. Bir grup kesitte epon uzaklaştırılmadı. Toluidine blue ve toluidine blue-eozin ikili boyaması uygulanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Aseton ile etching sonrası üç dokuya ait toluidine blue boyama sonuçları, alkali ve asit etchingi sonrası boyamalara ve etching uygulanmadan yapılan boyamalara göre çok daha başarılı olarak değerlendirildi. Özellikle pankreasta daha berrak görüntüler sayesinde daha iyi detay sağladığı görüldü. Toluidine blue-eozin boyaması ile beyin ve pankreas dokularında olumlu sonuçlar elde edildi. Eponun uzaklaştırılması amacıyla ilk kez denenen aseton ile başarılı sonuçlar elde edildiği için diğer solventlere alternatif olarak asetonun rutinde kullanılabilmesi düşünüldü. Yine ilk kez denenen toluidine blue-eozin ikili boyamasından epon kesitlerin değerlendirilmesinde yararlanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Epon. Solventler. Aseton.

The Effect of Different Epon Solvents on Staining of Semithin Sections

ABSTRACT

The use of semithin sections is important in histological and clinical diagnostic studies. However, since the plastic embedding media used for this purpose are hydrophobic, they limit the penetration of dyes into the tissues. In this study, it was aimed to compare the known epon solvents and acetone to provide more detail in the staining of semithin epon sections and to evaluate the toluidine blue-eosin double staining to be tried for the first time. For this purpose, 1µm thick semithin sections were taken from epon blocks of rat brain, small intestine and pancreatic tissue samples with an ultramicrotome. Before staining, three different etchings were applied to the epon sections with sodium hydroxide, periodic acid and acetone in order to facilitate the penetration of the dyes. Epon was not removed in one set of sections. Sections with staining of toluidine blue and toluidine blue-eosin were evaluated under the light microscope. The toluidine blue staining results of three tissues after etching with acetone were evaluated as much more successful than the stainings after alkali and acid etching and staining without etching. It was observed that it provided clearer images, especially in the pancreas. Positive results were obtained in brain and pancreatic tissues with toluidine blue-eosin staining. Since successful results were obtained, it was concluded that acetone can be used routinely as an alternative to other solvents in the removal of epon, and toluidine blue-eosin double staining can be used in the evaluation of epon sections.

Keywords: Epon. Solvents. Acetone.

Geliş Tarihi: 01.Mart.2023
Kabul Tarihi: 29.Mayıs.2023

Dr. Semiha ERSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 40 63
E-posta: semihaersoy@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşe AKBAŞ: 0000-0002-0091-9012
Senem Esin YAVAŞ: 0000-0002-6949-1210
Semiha ERSOY: 0000-0002-6419-0304
Çiğdem USTA: 0000-0002-3923-2875

Yarı ince kesitlerin kullanımı histolojik ve klinik tanı çalışmalarında önemli bir yere sahiptir. Yarı ince kesitler, parafin kesitlerin ışık mikroskopik görüntüleri ile transmisyon elektron mikroskopik (TEM) ince kesitlerin görüntüleri arasında bir köprü görevi görür. Yarı ince kesitler (0.5-1µm) parafin kesitlerden (5µm) daha ince; ince kesitlerden (60-80 nm) ise daha kalındır. Reçineye gömülen dokulardaki hücresel bileşenlerin parafine gömülenlere nazaran daha iyi korunması ve dokularda daha az büzülme olması yarı ince kesitlerin en büyük avantajıdır. Numune boyutunun küçüklüğü, kesit eldesinin oldukça zor olması ise parafin kesitlere kıyasla dezavantajlarıdır. Yarı ince kesitler boyandıktan sonra standart bir ışık

mikroskobu altında incelenir. Hücresel detaylar yarı ince kesitte açıkça görülebildiğinden, blok tam olarak istenilen alanı görmek amacıyla trimlenerek elektron mikroskobu ile incelenmek üzere ince kesit düzeyine ilerletilir. Bu iki evreli işlem, korelatif çalışmalara izin vermesi açısından oldukça önemlidir. Yarı ince kesit kalınlığı, öncelikle uygulanacak boyama da dahil olmak üzere çalışmanın amacına ve gömme ortamının türüne göre belirlenir. Genel olarak 0.2µm'den daha ince kesitlerin alınması oldukça zordur. Bu incelekte bir kesitte boya ile reaksiyona girecek kısım da az olduğundan boyanma yeterli olmaz ve zayıf boyanır. 0.5-1.0µm'lik kesit kalınlığı aralığı çoğu amaç için uygundur¹.

TEM çalışmalarında; 1- epoksi reçineler (rezin), 2- polyester reçineler ve 3- akrilik reçineler olmak üzere başlıca üç grup gömme materyali kullanılmaktadır. Rutin elektron mikroskopide sahip oldukları avantajlar nedeniyle en yaygın olarak epoksi reçineler tercih edilmektedir. Araldit ve epon, en çok kullanılan epoksi reçinelerdir. TEM'de kullanılan plastik gömme ortamlarının en büyük dezavantajı; hidrofobik yapılarından dolayı hidrofilik boyama ajanlarının dokuya penetre olmasını sınırlayarak, boyama kalitesini düşürmeleri ve boyanın dokulara ulaşmasını engellemeleridir. Bu karakterde olan epon da, yarı ince kesitlerde ışık mikroskobik değerlendirme amaçlı boya ajanlarının dokulara geçişini sınırlandırmaktadır¹⁻³. Plastik gömme ortamlarının yarattığı boyanma problemlerinin çözüm önerilerinden birisi; boyama işleminden önce dokulardaki boyamayı zorlaştıran gömme ortamının uzaklaştırılmasıdır. Kesitlerden gömme ortamının uygun çözücü ile uzaklaştırılması işlemine "etching" denir. Reçinenin uzaklaştırıldığı kesitlerin daha parlak boyandığı ve hücresel ayrıntıların daha iyi ortaya çıktığı bilinmektedir. Polimerize epoksi reçineler standart organik çözücüler içinde çözülemediğinden, epoksi reçineleri çözebilen özel çözücülere ihtiyaç vardır. Bu amaçla genellikle sodyum metoksit, benzen ve metil alkol karışımı kullanılır. Bu tür çözücülerin saptanabilir sitolojik bozulmaya neden olmaksızın reçineyi etkili bir şekilde çıkardığı kanıtlanmıştır. Ayrıca asit veya alkali hidrolizi, halojen veya perasidler ile oksidasyon gibi çeşitli yöntemler önerilmektedir. Genellikle alkalik solüsyonlar olarak mutlak etanol içinde doymuş potasyum hidroksit veya sodyum hidroksit solüsyonu, epoksi kesitlerde reçineyi uzaklaştırmada kullanılan güvenilir çözücülerdir. Sodyum metilat da birçok reçineyi ortamdan uzaklaştırmak için kullanılan bir başka güvenilir çözücüdür ve metil alkol içinde çözdürülerek hazırlanır. Epoksi reçineleri kesitlerden uzaklaştırmak için iyot veya brom da kullanılabilir. Ancak etching işlemlerinin aşındırıcı etkisinden dolayı reçine ile doku arasındaki bağları kopartabileceği ve boyanma kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği de unutulmamalıdır.

Asit karakterdeki boyalar, plastik kesitlerin boyanmasında iyi sonuç vermemektedir. Bu nedenle bazik karakterdeki toluidine blue, metilen blue, bazik fuksin, azur B, kristal viyole, safranin O ve thionin hidrofobik plastik kesitlerin boyanmasında etching uygulanmadan kullanılan ve boyanma sağlayabilen en yaygın boyalardır. Asit ve alkali epon uzaklaştırıcılar rutin toluidine blue boyamasından ziyade, epon kesitlerin anyonik boyalar ile boyanmasında veya çoklu boyamalar uygulanmak istendiği durumlarda önerilmektedir¹⁻⁴.

Bu çalışmada; rutin TEM takibi ile elde edilecek epon kesitlerin boyanması; bir grup kesitte epon uzaklaştırılmadan, diğer kesit gruplarında da etching amaçlı üç farklı ajan sonrası denenecektir. Sodyum hidroksit (alkali) ve periyodik asit, klasik kitaplarda önerilen etching ajanlarıdır. Asetonun epon ve benzeri rezinleri çözücü etkisi bilinmekle birlikte, literatürde yarı ince epon kesitlerde boyama öncesi etching amaçlı kullanıldığına ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır. Aseton, TEM laboratuvarlarında takip süreci sonrası epon bulaşıklarının temizliği amacıyla kullanılmaktadır. Yine, bazı yarı ince epon kesit boyamalarının son aşamasında şeffaflandırma amacı ile önerilmektedir. Çalışmamızda boyama öncesi kesitlerdeki eponu uzaklaştırabileceği düşüncesinden yola çıkılarak, üçüncü etching ajanı olarak aseton seçilmiştir. Sonuçların başarılı olması durumunda; ayrımı sağlanan hücre ve doku bileşenlerinin lokalizasyon ve kuantifikasyonunun ışık mikroskobik düzeyde kolaylıkla yapılabilmesi, bu sayede ultrastrüktürel korelasyon için çalışmanın ince kesit düzeyine ilerletilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Bursa Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden eğitim amaçlı kullanım için temin edilen Wistar albino türü erişkin erkek ve dişi sıçan dokuları kullanılarak, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Transmisyon Elektron Mikroskopisi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Eter anestezisi uygulan sıçanlardan beyin, ince bağırsak ve pankreas doku örnekleri 1x1x1 mm boyutlarında alındı.

TEM Doku Takibi, Bloklama ve Kesit Alımı

Alınan doku örnekleri 0.13M Sörensen'in fosfat tamponu (pH 7.2) ile hazırlanmış %5 glutraldehit ile 1 gece +4°C'de fikse edildi. Süre sonunda fosfat tamponu ile yıkanan örneklere daha sonra 1 saat %1 osmiyum tetroksit ile postfiksasyon işlemi uygulandı. Sonrasında tampon solüsyonu ile yıkanan dokular elektron mikroskobik incelemeler için takibe alındı. Öncelikle dehidrasyon için 10'ar dakika %50, %70, %90, %96'lık alkollerde ve iki kez 15'er dakika absölu alkolde tutuldu. Daha sonra dokular 2 kez 30'ar dakika propilen oksit solüsyonunda bekletildi.

Yeni Bir Solvent Olarak Aseton

Bir sonraki gömme ortamına hazırlık aşaması için dokular 1:1 oranında karıştırılmış Propilen oksit:Epon karışımında 5-6 saat bekletildi. Bu işlemin ardından saf epona alınan dokular, gece boyu bekletildikten sonra Epon 812 ile bloklandı. Polimerizasyon işleminin gerçekleşmesi için bloklar 60°C'lik etüvde 48 saat bekletildi. Süre sonunda elde edilen epon bloklar Ultratrim (Reichert) cihazı ile trimlenerek, yarı ince kesit alınımına hazır hale getirildi. Trimlenen dokulardan ultramikrotom (Reichert Supernova) ile cam bıçaklar kullanılarak 1µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Tüm kesitler dökülme riskini en aza indirmek için jelatin kaplı lamlara toplandı.

Yarı ince epon kesitler 4 gruba ayrıldı:

- 1. Grup:** Etching uygulanmadan boyanan (konvansiyonel) grup
- 2. Grup:** Alkali karakterde satüre sodyum hidroksit solüsyonu (Solvent-I) ile etching uygulandıktan sonra boyanan grup
- 3. Grup:** Asit karakterde periyodik asit solüsyonu (Solvent-II) ile etching uygulandıktan sonra boyanan grup
- 4. Grup:** Aseton (Solvent-III) ile etching uygulandıktan sonra boyanan grup

Kesitlerin dökülmesini en aza indirmek için etching işlemi öncesinde lamalar 60°C'de hotplate üzerinde 1 dk. ısıtılıp kesitlerin lama tutunması sağlandıktan sonra kesitler yeniden oda ısısına getirildi. Tüm gruplara ait kesitler toluidine blue (bazik boya) ile, eozin (asit boya) ile ve toluidine blue-eozin ikili kombinasyonu ile boyandı. Etching ve boyama işlemlerinde orijinal metotlarda önerilen süre, sıcaklık gibi bazı kriterlerde yaşanan sorunlar, minör değişiklikler yapılarak optimize edildi.

Etching İşlemleri

Solvent-I: Sodyum Hidroksit ile Etching¹

1- Solvent-I (absolü alkolde satüre sodyum hidroksit solüsyonu)'de oda sıcaklığında 2-10 dk. muamele ve filtre kağıdına emdirme

2- %70 alkolde 3 dk. ve filtre kağıdına emdirme

3- Akarsuda 3 dk. yıkama, kurutma

4- Boyama.

Solvent-II: %2.5 Periyodik Asit ile Etching¹

1- Solvent-II'de 80°C'de 2 dk. muamele ve filtre kağıdına emdirme

2- Akarsuda 2dk. yıkama, kurutma

3- Boyama.

Solvent-III: Aseton ile Etching

1- Asetonda 60°C'de 5dk. muamele, kurutma

2- Distile suda 2dk. yıkama, kurutma

3- Boyama.

Boyama Yöntemleri

Toluidine blue Boyaması²:

1- Toluidine blue (boraklı) solüsyonunda 80°C'de 1dk. boyama, akarsuda 1dk. yıkama

2- %50 alkolden geçirme, kurutma, ksilende şeffaflandırma, DPX ve lamel ile kapatma

Eozin Boyaması:

1- Alkolik eozin Y solüsyonunda oda sıcaklığında 2dk. boyama, akarsuda yıkama (2dk.)

2- Absolü alkolden geçirme, kurutma, ksilende şeffaflandırma, DPX ve lamel ile kapatma.

Toluidine blue-Eozin İkili Boyaması:

1- Toluidine blue (boraklı) solüsyonunda 80°C'de 1dk. boyama, distile suda 1dk. yıkama

2- Alkolik eozin Y solüsyonunda oda sıcaklığında 1dk. boyama, akarsuda yıkama

3- %50 alkolden geçirme, kurutma, ksilende şeffaflandırma, DPX ve lamel ile kapatma.

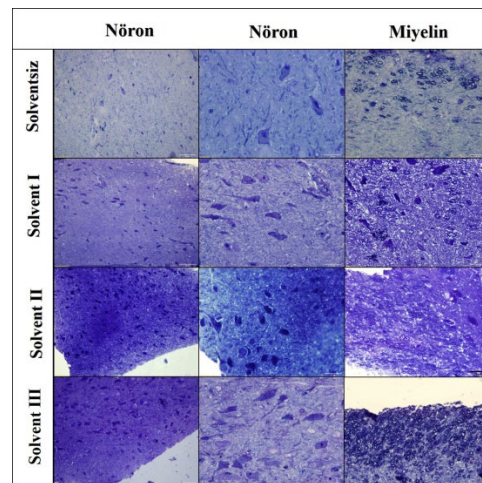
Boyanan kesitler ışık mikroskobu (Zeiss-Primostar) ile değerlendirildi ve fotomikroskop (Olympus BX50) kullanılarak fotoğraflandı.

Bulgular

Toluidine blue boyama sonuçları

Beyin kesitlerinde:

Gri cevher alanlarında genel morfoloji ve özellikle nöronal detaylar yönünden etching uygulanmayan 1. Grup, alkali etchingi uygulanan 2. Grup ile aseton etchingi uygulanan 4. Grup birbirine eşdeğer ve başarılı olarak değerlendirildi. Asit etchingi uygulanan 3. Grubun kesitlerinde detaylar yeterince izlenemedi. Aksonlardaki miyelin boyanma kalitesi açısından da yine; 1. ve 4. Grupların kesitlerinde diğer iki gruba göre daha iyi kontrast izlendiği için, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon çalışmalarında stereolojik değerlendirmelerde aseton etching uygulamasından yararlanılabileceği düşünüldü. Alkali ve asit etchingi uygulanan 2. ve 3. Grupların kesitlerinde dokularda invazyona bağlı güve yeniği görünümünde vakuolizasyonlar izlendi (Şekil 1).

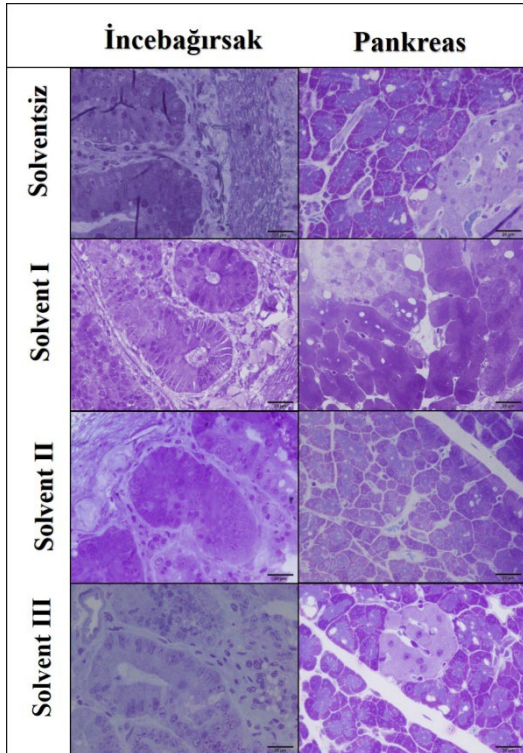


Şekil 1.

Beyin yarı ince epon kesitlerinde toluidine blue boyaması.

İnce bağırsak kesitlerinde:

Etching uygulanmayan 1. Grup, alkali etchingi uygulanan 2. Grup ve aseton etchingi uygulanan 4. Grup kesitlerinde; genel morfoloji, sitoplazma/nukleus ayrımları, Paneth ve goblet hücrelerinin identifikasyonu kolaylıkla yapılabilir. Asit etchingi uygulanan 3. Grupta yetersiz kontrast, litik dejenerasyon ve bulanıklaşma şeklindeki görüntüler nedeniyle hücrel ve nuklear detaylar net olarak seçilemedi. Goblet hücreleri ayırt edilebilmekle birlikte Paneth hücreleri net olarak seçilemedi (Şekil 2).

**Şekil 2.**

İnce bağırsak ve pankreas yarı ince epon kesitlerinde toluidine blue boyaması.

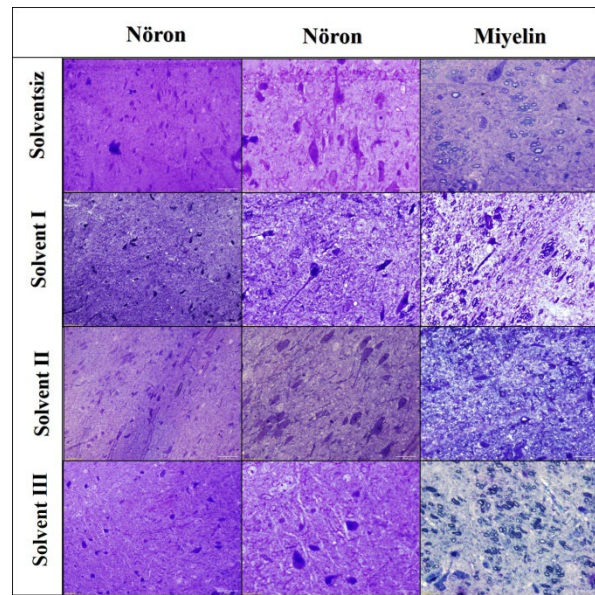
Pankreas kesitlerinde:

Genel morfoloji, boyanma kontrastı, sitoplazma/nukleus ayrımları, ekzokrin pankreastaki seröz asinar hücrelerin bazal bazofilisi ile apikal zimojenik granüllerinin ayrımı, endokrin bölümler ile ekzokrin komponentlerin ayrımı; etching uygulanmayan 1. Grup ile aseton etchingi uygulanan 4. Grupta oldukça başarılı bulundu. Alkali ve asit etchingi uygulanan 2. ve 3. Grupların kesitlerinde litik dejenerasyon, hücrelerde şişme ve bulanıklaşma şeklindeki görüntüler nedeniyle bu iki grup değerlendirilen kriterler açısından yetersiz bulundu (Şekil 2).

Toluidine blue-Eozin boyama sonuçlarıBeyin kesitlerinde:

Asidofilik ve bazofilik doku bileşenlerinin oluşturduğu kontrast sayesinde, sadece toluidine blue

ile boyanan kesitlere göre daha ileri identifikasyon sağlandı. Gri cevher alanlarında genel morfoloji ve özellikle nöronal detaylar yönünden yapılan değerlendirmede etching uygulanmayan 1. Grup, asit etchingi uygulanan 3. Grup ve aseton etchingi uygulanan 4. Grup kesitleri olumlu, alkali etchingi uygulanan 2. Grup olumsuz olarak değerlendirildi. Aksonlardaki miyelin boyanma kalitesi yönünden değerlendirilen kesitlerde etching uygulanmayan 1. Grup ile aseton etchingi uygulanan 4. Grup kesitleri olumlu bulundu. Alkali ve asit etchingi uygulanan 2. ve 3. Grupların kesitlerinin görünümü ve miyelinli akson identifikasyonu olumsuz bulundu (Şekil 3).

**Şekil 3.**

Beyin yarı ince epon kesitlerinde toluidine blue-eozin ikili boyaması.

Beyin dokusu kesitlerinde etching işlemi sonrasında ikili kombinasyon boyamasında en iyi sonucun aseton ile alındığı konusunda karar verilerek, ince bağırsak ve pankreas kesitlerine toluidine blue-eozin boyaması öncesinde sadece aseton etchingi uygulandı ve sonuçları değerlendirildi.

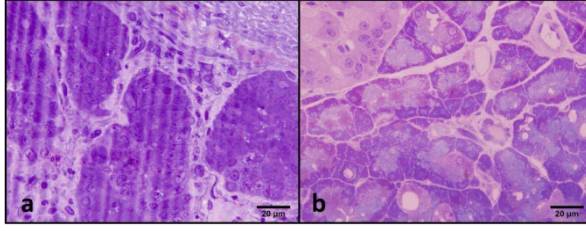
İnce bağırsak kesitlerinde:

Beklenen renk kontrastı izlenmemekle birlikte, maviviyole tonlarında sitoplazmik boyanmalar ile morlacivert nukleuslar ve detayları gözlemlendi (Şekil 4a).

Pankreas kesitlerinde:

Soluk pembe boyanan alanlar şeklinde pankreastaki endokrin bölümler kolaylıkla belirlendi. Ekzokrin asinar hücrelerde bazofilik bazal sitoplazmik alan, burada lokalize lacivert nukleuslar ve mavimsi-pembe refle veren zimojenik granüllerin yerleştiği apikal sitoplazma birbirinden çok net olarak ayırt edildi (Şekil 4b).

Yeni Bir Solvent Olarak Aseton



Şekil 4.

İnce bağırsak (a) ve pankreas dokusunun (b) yarı ince epon kesitlerinde aseton etchingi sonrası toluidine blue-eozin ikili boyaması.

Eozin boyama sonuçları

Eozin ile boyanan tüm gruplarda histolojik detaylar ayırt edilemediği için fotoğraflar kullanılmadı.

Tartışma ve Sonuç

1960'lı yıllarda başlayan plastik kesitlerin boyanması alanında; klasik olarak kullanılmakta olan bazik boyaların tek olarak daha pratik kullanılabilmelerine yönelik pH, ısı, mikrodalga ışınımı gibi etkenlerin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Mevcut metotların veya yeni geliştirilecek metotların daha hızlı, kolay, pratik ve güvenilir özellikte olması, en üstün histolojik detayların elde edilmesine olanak vermesinin hedeflendiği bu alandaki araştırmalara günümüzde halen devam edilmektedir. Plastik kesitlerde monokromatik boyama alanında; toluidine blue ilk olarak bir grup araştırmacı tarafından osmiyum tetroksit fiksasyonu sonrası yarı ince epon kesitlerin boyanmasında denenmiştir⁵. Toluidine blue'nun yüksek alkali solüsyonu ile yaptıkları boyama ve aldıkları olumlu sonuçlar, protokolün ve boyanın günümüzde de tüm laboratuvarlarda bu alanda yaygın olarak kullanılmasının miladı olmuştur. Bu boya plastiğe gömülü tüm dokularda genel olarak mavi tonlarında boyanma sağlarken, bazı hücrelerde ve doku komponentlerinde kırmızımsı-mor renkte metakromatik boyanmaya neden olur.

Değişik boya ve kombinasyonlarının epon kesitlerde kolaylıkla uygulanmasına imkan vermek üzere alkali hidrolizi, halojenizasyon, asit-aracılı oksidasyon ile etching ve deosmikasyon mekanizmaları gibi çeşitli ajanlar ve protokollerin önerildiği ve pek çok araştırmanın yapıldığı görülmüştür. Yarı ince epon kesitlerde farklı boyamaların çalışıldığı bir araştırmada; Azan boyaması için öncesinde potasyum dikromat muamelesinin gerekliliği, H&E boyaması için deosmikasyon gerekliliği, PAS-methenamin silver boyaması için herhangi bir modifikasyona gerek olmadığı bildirilmiştir⁶. Bir başka çalışmada, yarı ince epon kesitler tek aşamalı Mallory-Heidenhain boyası ile boyanmıştır. Osmiyumun uzaklaştırılması için kısa bir hidrojen peroksit muamelesi, celestine blue ile nuklear boyama ve son olarak modifiye Cason

solüsyonu (sodyum bikarbonat) uygulanan kesitlerde; birçok yapının farklı renklerde boyandığı bildirilmiştir⁷. Bir diğer boyama çalışmasında; gluteraldehit-paraformaldehit ile fikse ve osmiyum tetroksit ile postfikse dokuların üç farklı epon tipine gömülmesi ile elde edilen yarı ince kesitlere boyama öncesi oksidasyon ve ağartma işlemi uygulanmıştır. Sonrasında karbol metilen blue-karbol gentian violet solüsyonu ile boyama ve pararosanilin ile kontur boyaması yapılmıştır. Farklı epon tiplerinde standart boyanma sağlayan bir metot geliştirildiği rapor edilmiştir⁸. Çalışmamızda gluteraldehit-osmiyum tetroksit ikili fiksasyonu yapılan dokularda deosmikasyon yapılmadan boyamalar uygulandı. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızın bu araştırmaların sonuçları ile karşılaştırılması yapılamadı.

Alkalik ajanlarla yapılan çalışmalar arasında; insan periferik sinir dokularının gluteraldehit ve osmiyum tetroksit ikili fiksasyonu sonrası yarı ince kesitlerine potasyum hidroksit ile epon uzaklaştırma işlemi uygulanmıştır. Sonrasında hidrojen peroksit ile deosmikasyon uygulanan kesitler, mikrodalga-aracılı antijen retrieval'a tabi tutulmuş ve immünohistokimyasal uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Zemin boyanmasının olmadığı ifade edilen çalışmada, immün boyamalar son derece başarılı bulunmuştur⁹. Gluteraldehit ile fikse fare ve sıçan böbrek dokularında yapılan bir araştırmada, osmiyum tetroksit postfiksasyonu uygulanan ve uygulanmayan yarı ince epon kesitlerde bazı membran proteinlerinin immünohistokimyası çalışılmıştır. Potasyum hidroksit ile epon uzaklaştırma işleminin ardından mikrodalgada antijen retrieval uygulaması sonrası gerçekleştirilen immünooperoksidaz ve immünofloresan işaretlemelerde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir¹⁰. Sıçanlara ait sinir dokularında miyelinli liflerin gösterilmesi amaçlanan bir çalışmada, gluteraldehit ve osmiyum tetroksit ikili fiksasyonu sonrası yarı ince kesitlere alkali etching ajanlarından sodyum etoksit uygulanmıştır. Sonrasında diaminobenzidin (DAB) solüsyonu ile muamele edilen kesitlerde miyelinli lifler kolaylıkla izlenebilmiştir. Metot, osmiyum ile DAB'ın reaksiyona girme mekanizmasına dayandığı için, osmiyum fiksasyonunun şart olduğu belirtilmiştir¹¹. Yine bir araştırma çalışmasında gluteraldehit ile fiksasyon sonrası osmikasyon uygulanmadan epona gömülen sıçan böbrek ve karaciğer dokularından 100-1000nm arasında yarı ince kesitlere immünofloresan teknik uygulanmıştır. Araştırmacılar sodyum etoksit ile epon etching işlemi sonrası yapılan immün boyamalarda en net floresan görüntünün 100-250nm kalınlıktaki kesitlerde elde edildiğini bildirmişlerdir¹². Loeffler'in metilen blue metodu, peryodik asit-methenamine silver boyaması, Giemsa, PAS ve hematoksilen kontur boyamalarının böbrek biyopsisi yarı ince epon kesitlerine uygulanmasının denendiği bir çalışmada; boyama öncesi düşük alkali solüsyon

amaçlı dimetil sülfoksit içinde eritilen crown eter ile epon uzaklaştırması ve sonrasında boyamalar uygulanmış, tanısal anlamda oldukça tatminkar sonuçlar elde edildiği ifade edilmiştir¹³. Çalışmamızda da yukarıdaki araştırmalara benzer olarak; alkali ajan olarak sodyum hidroksit ile etching uygulanan beyin, ince bağırsak ve pankreas dokularına ait yarı ince epon kesitlerin toluidine blue boyamasında pankreas dokusu dışında diğer dokularda başarılı sonuçlar elde edildi. Bu sonuç, her ajanın her doku tipinde aynı etkiyi göstermediği şeklinde yorumlandı. Toluidine blue-eozin ikili kombinasyonu ile boyanan beyin kesitlerinde ise alkali etchingi başarılı bulunmadı. Bunun, sodyum hidroksitin invaziv etkisi ile olabileceği düşünüldü.

Asit ajanların etching amacı ile kullanıldığı araştırmalardan birinde, yarı ince epon kesitlerin toluidine boyaması öncesi HCl ile muamele edildiğinde çok daha iyi kontrast olduğu bildirilmiştir¹⁴. Bir başka çalışmada elektron mikroskopi için hazırlanan epon bloklardan alınan yarı ince kesitler, lamel üzerine toplanarak seri kesitler şeklinde boyanmıştır. Hot plate üzerinde kurutulan kesitler periyodik asit muamelesi sonrası bazik fuksin ve alkalik metilen blue ile boyanmıştır. Kesit almaya ara vermeksizin seri kesit eldesi ve boyanması başarılı bir şekilde sağlanmıştır¹⁵. Boyama öncesi asit etchingi yapılan ve olumlu sonuçların alındığı bu çalışmaların aksine, çalışmamızda periyodik asit ile etching sonrası toluidine blue ile boyanan üç farklı dokuya ait kesitlerde şişme, bulanıklaşma etkisi nedeniyle yeterli detay izlenemedi. Toluidine blue-eozin ikili kombinasyonu ile boyanan beyin kesitlerinde ise gri cevher alanlarında iyi sonuç verdiği halde, miyelinli beyaz cevher alanlarında başarılı bulunmadı. Bu olumsuzlukların nedeni, periyodik asitin doku bileşenleri üzerindeki eraziv etkisi ve geçirgenlikteki artış sonucu hidropik dejenerasyon gelişmiş olabileceği şeklinde yorumlandı.

İyot/brom buharına maruz bırakıldıktan sonra asetonla yıkanarak eponun kesitlerden uzaklaştırılmasının önerildiği temel bilgi haricinde literatür taramasında sadece bir çalışmada, yarı ince epon kesitlere boyama öncesinde aseton uygulandığı görülmüştür. Oil red O boyaması sonrası thionin ve azur B ile kontur boyama uygulanan kesitlerde, intrasellüler lipidler kırmızı renkte çok belirgin olarak izlenmiştir. Ancak renklerin kalıcı olmadığı ifade edilmiştir¹⁶. Çalışmamız kapsamında üçüncü etching ajanı olarak uyguladığımız aseton sonrası yapılan üç dokuya ait toluidine blue boyama sonuçları, alkali ve asit etchingi sonrası boyamalara ve etching uygulanmadan yapılan boyamalara göre çok daha başarılı olarak değerlendirildi. Özellikle pankreasta etching uygulanmayan konvansiyonel boyamalara eşdeğer hatta daha berrak görüntüler sayesinde daha iyi detay sağladığı görüldü. Taranan literatürde aseton ile

etching uygulamasının, toluidine blue boyamasında denendiğine rastlanmamıştır. Bu anlamda bulduğumuz sonuçlar hem ilk, hem de olumludur. Beyin dokusu kesitlerinde etching işlemi sonrasında yapılan toluidine blue-eozin ikili boyamasında en iyi sonuç, aseton etchingi ile elde edildi. Bu nedenle ince bağırsak ve pankreas kesitlerine toluidine blue-eozin boyaması öncesinde sadece aseton etchingi uygulandı. İnce bağırsak boyanması çok tatmin edici olmamakla birlikte, pankreasta son derece olumlu sonuçlar elde edildi.

Çalıştığımız dokuların epon kesitlerinde aseton etchingini izleyen boyama sonuçlarının alkali ve asitlere göre daha başarılı olduğu görüldüğünden, kullandığımız dokular ve boyama metodlarında eponu uzaklaştırarak daha detay veren kaliteli boyamalar elde etmek amacıyla asetondan yararlanılabileceği sonucuna varıldı. Elde edilen olumlu sonuçlar sayesinde çalışmamızın amaçları olan; hücre ve doku bileşenlerinin lokalizasyon ve kuantifikasyonunun ışık mikroskopik düzeyde kolaylıkla yapılabilmesi, bu sayede ultrastrüktürel korelasyon için çalışmanın ince kesit düzeyine ilerletilmesine imkan sağlandığı kanısına varıldı. Çalışmada kullanılan etching uygulamaları ve boyama metodlarının farklı doku tiplerinde de denenmesi ve değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşünüldü.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmada eğitim amaçlı elde edilen doku kesitleri kullanıldığından etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Hayat M.A. Staining of semithin sections. In: Hayat MA (ed). Principles and Techniques of Electron Microscopy. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 360-6.
2. Robinson G, Gray T. Electron microscopy: Practical procedures. In: Bancroft JD, Stevens A (eds). Theory and Practice of Histological Techniques. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996. 585-626.
3. Woods AE, Stirling JW. Transmission electron microscopy. In: Suvama K, Layton C, Bancroft JD (eds). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 7th edition. China: Churchill Livingstone; 2013. 493-538.
4. Horobin RW. Staining plastic sections: a review of problems, explanations and possible solutions. J Microsc 1983;131(2):173-86.
5. Trump BF, Smuckler EA, Benditt EP. A method for staining epoxy sections for light microscopy. J Ultrastruct Res 1961;5:343-48.
6. Iwadare T, Arai T. Staining etched epoxy resin sections for light microscopy. Biotech Histochem 1995;70(2):53-6.

Yeni Bir Solvent Olarak Aseton

7. Van Reempts J, Borgers M. A simple polychrome stain for conventionally fixed epon-embedded tissues. *Stain Technol* 1975;50(1):19-23.
8. Tolivia J, Navarro A, Tolivia D. Polychromatic staining of epoxy semithin sections: a new and simple method. *Histochemistry* 1994;101(1):51-5.
9. Cai Z, Manavis J, Cash K, Thompson PD, Blumbergs PC. Immunohistochemical staining of epoxy resin sections of peripheral nerve. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13(3): 292-4.
10. Zhai XY, Kristoffersen IB, Christensen EI. Immunocytochemistry of renal membrane proteins on epoxy sections. *Kidney Int* 2007;72(6):731-5.
11. Krueger SK, Phillips DE, Frederick MM, Johnson RK. Diaminobenzidine as a myelin stain in semithin plastic sections. *Biotech Histochem* 1999;74(2):105-9.
12. Haraguchi CM, Yokota S. Immunofluorescence technique for 100-nm-thick semithin sections of epon-embedded tissues. *Histochem Cell Biol* 2002;117(1):81-5.
13. Iwadare T, Harada E, Yoshino S, Arai T. A solution for removal of resin from epoxy sections. *Stain Technol* 1990;65(4):205-9.
14. Erenpreia EA, Enkuzens AK. Improved method of staining semithin sections with toluidine blue. *Arkh Patol* 1980;42(8):82-3.
15. Roberts IM, Hutcheson AM. Handling and staining epoxy resin sections for light microscopy. *J Microsc* 1975;103(1):121-6.
16. Tzitsikas H, Rdzok EJ, Vatter AE. Staining residual lipids in ultrathin sections of tissues embedded in polyester resin. *Stain Technol* 1962;37(5):299-301.

OLGU BİLDİRİMİ

Memenin İnvaziv Duktal Karsinomu Tanısı Olan Şizofreni Olgusunda Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom*

Sare AYDIN¹, Sedat BATMAZ², Esmâ AKPINAR ASLAN¹, Ahmet Ekrem SAVAŞ¹

¹ Tokat Niksar Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Tokat.

² Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara.

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS) hipertermi, kas rijidite, bilinç değişikliği, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterize olan, nadir görülen ancak mortal seyreden bir sendromdur. Yorgunluk, dehidrasyon ve yetersiz beslenme NMS için risk faktörleri olarak kabul edilir ve kanser hastaları NMS için yüksek risk grubunu temsil etmektedir. Bu yazıda yetmiş üç yaşında şizofreni tanısıyla takipli bir hastada psikotik ajitasyonu kontrol altına almak amacıyla haloperidol 5 mg/gün intramüsküler olarak uygulanmasından iki gün sonra gelişen yüksek ateş, kas rijidite, otonomik instabilite gelişmesi, CPK ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde yükselme, lökositoz saptanması NMS düşündürmüştür. Takip sırasında istenen beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) metastatik kanamadan şüphelenilen hastanın, biyopsi sonucu memenin invaziv duktal karsinomu olarak raporlanmıştır. Literatür incelendiğinde olgumuz, meme kanseri olan şizofreni hastasında antipsikotik kullanımı sonucu gelişen ilk NMS olgusudur.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom. Kanser. Şizofreni.

Neuroleptic Malignant Syndrome Developed in a Case with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast Diagnosed with Schizophrenia

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but mortal syndrome characterized by hyperthermia, muscular rigidity, altered consciousness, autonomic dysfunction, elevated serum creatine phosphokinase (CPK) level and leukocytosis. Fatigue, dehydration, and malnutrition are considered risk factors for NMS, and cancer patients represent a high-risk group for NMS. In this article, the detection of high fever, muscular rigidity, autonomic instability, high CPK and C-reactive protein (CRP) levels, and leukocytosis two days after haloperidol 5 mg/day intramuscular administration to control psychotic agitation in a 73-year-old patient with schizophrenia suggested NMS. The biopsy result of the patient with suspected metastatic hemorrhage in the brain computed tomography (CT) during follow-up was reported as invasive ductal carcinoma of the breast. When the literature is examined, our case is the first case of NMS developed as a result of antipsychotic use in a schizophrenic patient with breast cancer.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome. Cancer. Schizophrenia.

Geliş Tarihi: 04.Ocak.2023

Kabul Tarihi: 20.Nisan.2023

Dr. Sare AYDIN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tokat
Tel: 0544 717 64 87
E-posta: sare.aydin@gmail.com

* 7.Psikiyatri Zirvesi 14.Anksiyete Kongresi'nde (5-8 Kasım 2022, K.K.T.C.) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Sare AYDIN: 0000-0003-4714-6894
Sedat BATMAZ: 0000-0003-0585-2184
Esmâ AKPINAR ASLAN: 0000-0003-4714-6894
Ahmet Ekrem SAVAŞ: 0000-0003-0881-1425

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik tedavinin nadir görülen ancak potansiyel olarak ölümcül olan bir yan etkisidir. NMS hipertermi, ekstrapiramidal bulgular, bilinç değişikliği, otonomik disfonksiyon, aritmi, dispne, diaforez, serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterize bir sendromdur¹. NMS'nin patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Dopaminerjik D2 reseptör blokajının kas rijiditesi ve tremora neden olduğu en çok kabul edilen mekanizmadır. Hipolatamusta D2 reseptör blokajı ise ısı merkezinde bozukluğa neden olmakta ve vücut ısısında artışa yol açmaktadır².

NMS antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilir de sıklıkla ilaca başlandıktan ya da ilaç dozu artırıldıktan kısa bir süre sonra ve aniden ortaya çıkmaktadır. Görülme sıklığı %0.02-2.44 arasında değişmektedir³. Tedavi edilmediği takdirde mortalite riski birinci kuşak antipsikotikler için %16, ikinci kuşak antipsikotik için ise %3'tür⁴. Kas yıkımına bağlı

gelişen böbrek yetmezliği ve bronkoaspirasyon sonucu gelişen pulmoner enfeksiyonlar en ciddi komplikasyonlarından. Bunların yanı sıra; solunum yetmezliği, şok, respiratuvar distres sendromu (RDS), dissemine intravasküler koagülopati, miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli de yine mortalite ile ilişkili komplikasyonlar arasındadır⁵.

NMS için çeşitli tanı ölçütleri literatürde mevcuttur. Ancak NMS için en güncel tanı ölçütleri DSM'nin son baskısı olan DSM-5 içinde "ilaçların yol açtığı devinim bozuklukları ve ilaçların diğer yan etkileri" başlığı altında ele alınmıştır (Tablo I).

Tablo I. DSM-5 tanı kriterleri

Semptom gelişmeden önceki 72 saat içinde dopamin antagonistine maruz kalma
Aşırı miktarda terleme ile ilişkili olan hipertermi (oral ölçümle en az iki defa sıcaklığın 38.0 °C tespit edilmesi)
En şiddetli haliyle 'kurşun boru' olarak adlandırılan, genellikle antiparkinson ajanlara yanıtız yaygın kas rijiditesi ve eşlik eden diğer nörolojik semptomlarla (örn. titreme, siyalore, akinezi, trismus, distoni, disfaji, miyoklonus, dizartri, rabdomiyoliz) ilişkili olabilir.
CPK'nın normal üst sınırının en az dört katı yükselmesi
Deliryum veya stupordan komaya kadar seyreden bilinç değişikliği
Otonom aktivasyon ve instabilite; -Taşikardi (bazal değerinin >%25 üzerinde), -Terleme - Kan basıncı yükselmesi (sistolik veya diyastolik bazal değerinin >%25 üzerinde) veya dalgalanma (24 saat içinde >20 mmHg diyastolik değişiklik veya >25 mmHg sistolik değişiklik) -Üriner inkontinansı -Solgunluk -Takipne (başlangıç değerinin>%50 üzerinde) ve respiratuvar distres
Laboratuvar değişiklikler; -Lökositoz -Metabolik asidoz -Hipoksi, serum demir konsantrasyonlarında azalma -Serum kas enzimlerinde ve katekolaminlerde yükselme

Yorgunluk, dehidrasyon ve yetersiz beslenme NMS için risk faktörleri olarak kabul edilir ve kanser hastaları NMS için yüksek risk grubunu temsil etmektedir⁶. Ek olarak diğer metabolik ve sistemik faktörler, daha önce var olduğu bilenen merkezi sinir sistemi hastalıkları, kullanılan ajanlar, ameliyatlar gibi akut medikal durumlar diğer risk faktörleri olarak sayılabilmektedir⁷. Kanser hastalarında gelişen NMS olguların çoğunluğunun postoperatif dönemde gelişen deliryum, ajitasyon, anksiyete, bulantı, kusma, ağrı nedeniyle kullanılan antipsikotik tedavi sonrası ortaya çıktığı görülmektedir. Sadece bir olguda komorbid olarak uyum bozukluğu tanısı olduğu bildirilmiştir³.

Bu yazıda geç tespit edilen meme kanseri olan bir şizofreni hastasının antipsikotik kullanımı sonrasında gelişen ve ölüm ile sonuçlanan bir NMS olgusu sunulmuştur. Bilgilerimize göre literatürdeki, meme kanseri olan şizofreni hastasında antipsikotik kullanımı sonucu gelişen ilk NMS olgusudur.

Anamnez

Yetmiş üç yaşında kadın hasta anlamsız konuşma, anlamsız davranışlar şikayetleri ile hasta yakınları tarafından acil servise getiriliyor. Başvurusunda yapılan tıbbi değerlendirme sonrası psikiyatri kliniğimize 112 eşliğinde sevk ile kabul edildi.

Hasta hiçbir şikayetinin olmadığını, komşularının gece kapısını kırarak evine girdiğini ve yemeklerine zehir kattığını, kendisinin aslında profesör olduğunu, teftiş için hastaneye geldiğini söylüyordu.

Hastanın yakınları; hastanın yaklaşık yirmi yıldır şüphecilik, çevreden zarar görme korkusu ve karşısında biri var gibi kendi kendine konuşmaları nedeniyle çok sayıda psikiyatri başvurusu olduğunu ve çeşitli psikiyatrik ilaçlar kullandığını ifade ediyordu. Ancak ilaç kullanımının düzensiz olduğu, son bir yıldır risperidon ve olanzapin isimli ilaçların reçete edildiği ancak hastanın bu ilaçları düzenli kullanmadığı öğrenildi. İki haftadır ise şüpheciliğinin arttığı, yemeklerine zehir katıldığını söyleyerek bir şey yemediği ve içmediği, kıyafetlerini çıkardığı, anlamsız konuşmalarının olduğu yakınları tarafından aktarıldı.

Ruhsal Durum Muayenesi

Bedensel gelişimi yaşına uygun, normal boyda, kaşektik ve dehidrate görünümde, özbakımı azalmış, göz teması kurmaktan kaçınıyor. Hastanın görüşmeyle ilişki kurma düzeyi kısıtlı, mesafeli, ilişki kurma biçimi isteksiz, öfkeli ve şüpheci. Hastanın anlatım tarzı kendiliğinden. Ses tonu, konuşma hızı normal. Konuşması düzenli, takma dişleri olmaması nedeniyle konuşma güçlüğü, peltekliliği mevcut, nörolojik kökenli konuşma bozukluğu yok. Bilinci açık. Zaman, yer, kişi yönelimi tam. İstemi dikkati azalmış, istemsiz dikkati kolaylıkla çelinebilir durumda. Bellek muayenesi yeterince koopere olmadığı için detaylı yapılamadı. Yorum yapan işitsel varsanılar tarifliyor. Hastanın zekası görüşmeyle göre normal. Gerçeği değerlendirme yetisi bozulmuş. Yargılama bozulmuş. Soyut düşünme yetisi korunmuş. Konuşması başlangıçtaki amaca uygun, amacına ulaşıyor; ancak çağrışımları gevşek ve yer yer birbiriyle ilişkisi kopuyor. Düşünce içeriğinde perseküsyon ve grandiyöz hezeyanlar mevcut. Suisidal düşünce yok. Düşünce içeriğinde yoksullaşma mevcut. Duygudurumu anksiyöz. Duygulanımı kısıtlı.

Meme Kanserinde Nöroleptik Malign Sendrom

Dışavuran davranışlarında azalma mevcut. Durumuna içgörüsü yok.

Fiziksel ve Nörolojik Muayene Bulguları

Belirgin patoloji saptanmadı.

Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Beş yıl önce atriyal fibrilasyon (AF) tanısı konulmuş. Metoprolol ve warfarin reçete edilmiş ancak ilaç tedavisini son iki haftadır kullanmıyormuş. Sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu.

Kızının şizofreni tanısıyla takipli olması dışında soygeçmişinde özellik yoktu.

Laboratuvar Sonuçları

Servise kabulü sırasında istenen rutin laboratuvar tetiklerinde kan üre azotu (BUN):34,7 mg/dL, kreatinin 1,42 mg/dL olması dışında değerleri normal aralıktaydı.

Acil servis değerlendirilmesinde istenen beyin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde patoloji saptanmamıştı.

Tedavi ve Klinik İzlem

Yapılan klinik görüşme ve yakınlarından alınan öykü sonucunda hastanın şizofreni tanısı olduğu tıbbi kanaati gelişti. Hastanın tedavisine olanzapin 10 mg/gün eklendi, fakat perseküsyon hezeyanları nedeniyle oral alımı kabul etmiyordu. Psikotik ajitasyon izlenen hastaya haloperidol 5 mg/gün intramusküler (IM) yapıldı. Risperdal 2 mg/mg solüsyon tedaviye eklendi. Dehidrate görünümde olan hastaya parenteral hidrasyon başlandı. AF'ye yönelik tedavisini iki haftadır almayan hastada AF gelişmesi üzerine hasta kardiyolojiye konsülte edildi. Kardiyoloji önerisi ile enoksaparin sodyum 0,6 cc 2x1 subkütan, digoksin 0,25 mg/gün, metoprolol 100 mg/gün, furosemid 20 mg/gün tedaviye eklendi.

Yaklaşık bir hafta sonra psikotik ajitasyonu tekrarlayan hastaya haloperidol 5 mg/gün IM ve biperiden 5 mg/gün IM uygulandı. Risperidon dozu 3 mg/gün olarak artırıldı. Tedavi düzenlendikten sonra hastanın perseküsyon hezeyanlarında gerileme izlendi. Tedaviye uyumluymdu. İşitsel varsanılar tariflemiyordu. Takip eden günlerde halsizlik ve yorgunluk tarifleyen hastanın; fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39 °C olarak ölçülmesi dışında patoloji saptanmadı. Nörolojik muayene doğaldı. Oda ısısı düşürüldü, parenteral hidrasyon sağlandı. Laboratuvar tetkikleri istendi. CPK: 398 IU/L beyaz küre sayısı (WBC): 34,4800 /mm³ olması dışında biyokimya testleri ve kan sayımı sonuçları normal aralıktaydı. Hidrasyon sonrası vücut sıcaklığı 37.2 °C'ye geriledi. Vital değerleri normal aralıktaydı. Akşam saatlerinde hastanın vücut sıcaklığının tekrar 39 °C'ye yükseldiği

izlendi. Bilinç açıktı ancak hasta uykuya meyilliydi. Disfaji tarifliyordu. Her iki kolda rijidite mevcuttu. Risperidon tedavisi sonlandırıldı. Biperiden 5 mg/gün IM yapıldı. Kontrolde CPK: 498 IU/L, C-reaktif protein (CRP): 46,71 mg/L olarak izlendi. NMS açısından nörolojiye, olası bir enfeksiyon açısından enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğine danışıldı. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji mevcut tablonun NMS ile ilişkili olduğunu ifade etti. Nöroloji önerisi ile beyin BT istendi. Görüntüleme sonucunda subdural hematoma tespit edilen hasta, nöroşirürji kliniğine konsülte edilerek yoğun bakımda takibine devam edildi.

Yoğun bakım takiplerinde hasta, günlük vizitlerde değerlendirildi. Yoğun bakım takibinin birinci gününde CPK: 1780 IU/L, CRP: 84,49 mg/L, kreatinin: 1,47mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST): 63,4 U/L olarak tespit edildi. Her iki kolda kurşun boru rijiditesi devam ediyordu. Otonomik instabilite gelişmişti (noninvazif arteriyel tansiyon (TA): 90/70 mmHg, Solunum sayısı (SS): 33/dk, Kalp tepe atımı (KTA): 95/dk). Tedavi lorazepam 3 mg/gün, bromokriptin 7.5 mg/gün olarak düzenlendi. Yoğun bakım takibinin ikinci gününde kontrol beyin BT görüntülemesinde dura mater metastazı ve tümör içi kanama olabileceğinin düşünülmesi üzerine dura matere metastazı sık görülen meme kanserinden şüphe edildi. Aynı görüntülemeye beyin dokusunda metastatik lezyon saptanmadı. Meme muayenesi ve ultrasonografik görüntülemeye sağ memede ele gelen kitle tespit edilmesiyle tru-cut biyopsisi yapıldı. Yoğun bakım takibinin birinci haftasında kontrol beyin BT'de subdural hematomun gerilediği tespit edilmişti. Hastanın bilinç açıktı. Oryante ve koopereydi. Ekstrapiramidal sistem muayene bulguları gerilemişti. Düzenli aralıklarla istenen laboratuvar tetkiklerinde CPK normal değerlere gerilemişti. Hastanın nöroşirürji servisinde takip ve tedavisinin devam edilmesi planlandı. Servisteki takibinin birinci gününde rutin tetiklerinde hemoglobinin (Hb): 4.8 gr/dL olduğu görüldü. Hasta karın ağrısı tarifliyordu. Batın BT istendi, batın içine kanama tespit edildi. Solunum arresti gelişen hasta yapılan tüm müdahalelere rağmen cevap vermedi ve exitus olarak kabul edildi.

Hastanın patoloji tetkiki ise meme invaziv karsinoma, duktal morfoloji olarak raporlandı.

Onam: Hasta yakınlarından bu olgu sunumunun yayınlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tartışma ve Sonuç

NMS hipertermi, musküler rijidite, bilinç değişikliği, otonomik disfonksiyon, CPK düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterize olan, nadir görülen ancak mortal seyreden bir sendromdur. Kaslarda rijidite

gelişmesi majör bulgu olup sıklıkla myonekroz, myoglobüri, serum CPK düzeylerinde artışla birlikte. Rijiditeyle birlikte bazen tremor, diskinezi, disfaji, dizatri eşlik edebilir. Lökositöz klinik tabloya sıklıkla eşlik etmektedir. Taşikardi, hiperventilasyon ve kan basıncı değişiklikleri görülür⁸. Bu olguda antipsikotik kullanımı sonrası; yüksek ateş, kaslar rijidite, bilinç konfüzyonu, otonomik disfonksiyon saptanması ve laboratuvar tetkiklerinde CPK yüksekliği ve lökositöz saptanması NMS düşündürmüştür.

Dehidrasyon, yetersiz beslenme ve yorgunluk, psikomotor ajitasyon, yüksek doz nöroleptik uygulanması veya dozunun hızlı artırılması, parenteral nöroleptik kullanımı NMS gelişimi için risk faktörleridir⁹. Kanser hastaları da NMS gelişimi için yüksek riskli kabul edilmektedir. Bu olguda son iki haftadır oral alımı kabul etmemesi, hastanın yetersiz beslenmiş ve dehidrate kalması, yine oral tedaviyi kabul etmemesi nedeniyle psikotik ajitasyon sırasında parenteral uygulanan antipsikotik tedavi risk faktörü oluşturmuştur. Ayrıca hastanın geç tespit edilen meme kanseri tanısının olması NMS gelişimi için predispozan başka bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Klinik onkolojide, nöroleptik ilaçlar kemoterapi kullanımı ile gelişen bulantılar için antiemetik olarak, perioperatif sedasyon sağlanması amacıyla ve deliryum için semptomatik tedavi olarak kullanılmaktadır¹⁰. Ayrıca şizofreni hastalarında kanser tedavisi ile birlikte şizofreni tedavisi için antipsikotik kullanımına devam etmek gerekebilmektedir.

Kanser hastalarında NMS'nin teşhisi zordur, çünkü klinik görünüm kanserin kendisine ve bazen tedaviye bağlı diğer komplikasyonlara benzemektedir. NMS ile kolayca karıştırılabilen ve dışlanması gereken durumlar arasında santral sinir sistemi metastazi, enfeksiyon, anestezi ile ilişkili malign hipertermi, metabolik sorunlar ve elektrolit dengesizliği bulunur¹¹.

Literatüre bakıldığında metastatik mide kanseri tanısıyla takip edilen 29 yaşındaki bir hastada antiemetik olarak metoklopramid kullanımından 48 saat sonrasında gelişen yüksek ateş, hipotansiyon, alt ve üst ekstremitelerdeki rijidite, taşikardi NMS düşündürmüştür¹². Dil kanseri tanısıyla takipli bir hastanın postoperatif dönemde gelişen deliryum nedeniyle parenteral uygulanan haloperidol tedavisi sonrası ateş yüksekliği, diaforez, disfaji ve kaslarda gelişen rijidite, laboratuvar değerlerinde CPK yüksekliği ve lökositöz saptanması NMS olarak değerlendirilmiş ve tedavi edilmiştir¹³. Başka bir olguda ise yumuşak damak kanseri olan hastanın deliryum tedavisi için her gün uygulanan intravasküler haloperidol tedavisi sonrası gelişen ateş yüksekliği, otonomik instabilite, diaforez, siyalore ve laboratuvar değerlerinde de CRP yüksekliği ve lökositöz

saptanması NMS düşündürmüştür ve dantrolen ve bromokriptin tedavisi düzenlenmiştir¹¹.

Olgunun exitus olduktan sonra patoloji sonucunun raporlanmamış olması tümör içi kanama ve subdural hematoma ayrımının yapılamamasına neden olmuştur. Hastanın yaygın batın içi kanama nedeniyle exitus olması her ne kadar o dönem tanı konulmasa da NMS komplikasyonlarından olan dissemine intravasküler koagülopatiyi akıllara getirmektedir¹⁴. Literatüre bakıldığında santral sinir sistemine metastaz yapan kanser olgusunda gelişen NMS olgusuna rastlanmamıştır. Ek nörolojik hastalık varlığının NMS için risk faktörü olduğu ise bilinmektedir¹⁴. Bu olguda da tümörün dura matere metastazının NMS gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktör olduğu düşünülebilir.

Şizofreni hastalarında kanser insidansını inceleyen çalışmalar, genel popülasyona kıyasla azalmış veya benzer insidans bildirmektedir¹⁵. Ancak kanser nedeniyle ölümlerin şizofreni tanısı ile takipli kişilerde genel popülasyona göre daha erken yaşta görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun nedenleri şizofreni hastalarının kötü yaşam koşulları, tedaviye karşı olumsuz tutum veya fiziksel ek hastalıklar, kanser açısından tıbbi olarak tarama yapılmaması ve etkin tedavinin uygulanmaması, psikiyatri hastalarının medikal tedavilerine karşı hekimlerin isteksiz tutumları, damgalanma veya ayırmacılık gibi hastane başvurularını engelleyen faktörlerin olabileceği bildirilmiştir¹⁶. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar şizofreni kadınlarda meme kanser insidansının yüksek olduğunu göstermektedir. Kanıtlanmış risk faktörü bulunmasa da şizofreni hastalarında düşük parite oranı ve hiperprolaktineminin bu artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹⁷.

Literatüre bakıldığında kanser tanılı şizofreni hastalarda NMS olgu bildirimleri genellikle postoperatif dönemde gelişen deliryum tablosu, bulantı, kusma, ajitasyon nedeniyle antipsikotik kullanımının sonrası geliştiği görülmektedir. Şizofreni tanılı kanser hastalarında antipsikotik kullanımı sonrası gelişen olgu bildirimine rastlanmamıştır. Kanser seyrinde görülen yetersiz beslenme ve kaşeksi, dehidrasyon ve merkezi sinir sistemi metastazları göz önünde bulundurulduğunda onkoloji hastalarında NMS gelişimi açısından yüksek riskli grup olarak düşünülmektedir. Bu olguda hastanın sosyal izolasyonu, sağlık hizmetlerinden yeterince faydalanmaması, kanser tarama programlarına katılmaması tanının geç konulmasına tümörün merkezi sinir sistemine metastaz yaptığı evrede saptanmasına neden olmuştur. Sonuç olarak NMS için yüksek riskli olduğu düşünülen onkoloji hastalarına antipsikotik tedavi düzenlenirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca şizofreni hastalarının kanser taraması açısından koruyucu hekimlik uygulamaları artırılmalıdır.

Meme Kanserinde Nöroleptik Malign Sendrom

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu sunumu makale olduğundan etik kurul onayına gerek yoktur. Hastanın yakınlarından yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.A., S.B., E.A.A., A.E.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.A., S.B., E.A.A., A.E.S.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalenin yazımında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome: implications for antipsychotic therapy. *American journal of pharmacogenomics: genomics-related research in drug development and clinical practice.* 2003;3(2):89-95.
2. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry.* 1999;156(2):169-80.
3. Sato I, Onishi H, Kawanishi C, Yamada S, Ishida M, Kawakami K. Neuroleptic malignant syndrome in patients with cancer: a systematic review. *BMJ Supportive & Palliative Care.* 2020;10(3):265-70.
4. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first-and second-generation antipsychotics. *The British Journal of Psychiatry.* 2012;201(1):52-6.
5. BALTACIOĞLU M, Hocaoğlu Ç. Nöroleptik Malign Sendrom nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. *Journal of Contemporary Medicine.* 2019;9(4):424-31.
6. Kawanishi C, Onishi H, Kato D, Yamada T, Onose M, Hirayasu Y. Neuroleptic malignant syndrome in cancer treatment. *Palliative & Supportive Care.* 2005;3(1):51-3.
7. Strawn JR, Keck Jr M, Paul E, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry.* 2007;164(6):870-6.
8. Wittmann O, Sadot E, Bisker-Kassif O, Scolnik D, Tavor O, Glatstein MM. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide use in a boy: case report and review of the literature. *American Journal of Therapeutics.* 2016;23(5):e1246-e9.
9. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Pharmacogenomics.* 2003;3(2):89-95.
10. Akechi T, Uchitomi Y, Okamura H, Fukue M, Kagaya A, Nishida A, et al. Usage of haloperidol for delirium in cancer patients. *Supportive care in cancer.* 1996;4(5):390-2.
11. Tanaka K, Akechi T, Yamazaki M, Hayashi R, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Neuroleptic malignant syndrome during haloperidol treatment in a cancer patient. *Supportive care in cancer.* 1998;6(6):536-8.
12. Baykara M, Algin E, Büyükberber S, Tufan G, Cavnar B, Demirci U, et al. Metastatik Gastrik Karsinomlu Bir Olguda Metoklopropamid İlişkili Nöroleptik Malign Sendrom. *Gazi Medical Journal.* 2013;24(2).
13. Baba O, Yamagata K, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Itoh H, Yanagawa T, et al. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with tongue cancer: a report of a rare case. *Case Reports in Dentistry.* 2013;2013.
14. Öncü F, Hariri A, Ceylan ME. Nöroleptik malign sendrom. *Düşünen Adam.* 1998;11(4):30-5.
15. Hodgson R, Wildgust HJ, Bushe CJ. Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *Journal of Psychopharmacology.* 2010;24(4_suppl):51-60.
16. Chou FHC, Tsai KY, Wu HC, Shen SP. Cancer in patients with schizophrenia: What is the next step? *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2016;70(11):473-88.
17. Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophrenia Research.* 2009;114(1-3):6-16.

DERLEME

Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme

Yakup Zühtü BİRİNCİ¹, Engin SAĞDİLEK², Şenay ŞAHİN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Bursa.

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

ÖZET

Yaşam süresi uzadıkça mental hastalıklar daha yaygın sağlık sorunları haline gelerek hastaların ve ailelerinin refahını ve yaşam kalitesini oldukça azaltmaktadır. Bu patolojilerin başlamasını önlemek veya geciktirmek için etkili bir strateji olan düzenli egzersizin beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöroprotektif nitelikli hücrel ve moleküler dolaşım faktörleri yoluyla beyin sağlığı üzerindeki faydaları tetiklediği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu sistematik derleme, egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin güncel bilgileri özetlemeyi ve bu hastalıklara optimum fayda sağlayacak egzersiz programları oluşturmak için öneriler sunmayı amaçlamaktadır. Sistematik inceleme stratejisi, elektronik veri tabanı sistematik araştırmalarında bir metodoloji olarak spor bilimine uyarlanan raporlama maddeler bildirisi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) yönergelerine uygun şekilde yürütülmüştür. Bu kapsamda oluşturulan dışlama ve dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak sekiz tam metin çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin, düşük BDNF seviyelerine sahip mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Sonuç olarak egzersiz kaynaklı BDNF düzeylerinin mental sağlıkla ilişkili standart tedavi müdahalelerinin etkinliğini geliştirebileceği ve klinik iyileşmeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: BDNF. Depresyon. Egzersiz. Kaygı. Mental sağlık.

Assessing the Effect of Exercise-induced BDNF on Mental Health: A Systematic Review

ABSTRACT

As life expectancy increases, mental illnesses become more common health problems, significantly reducing patients' and their families' well-being and quality of life. Regular exercise is an effective strategy to prevent or delay the onset of these pathologies. It is thought to trigger benefits on brain health through neuroprotective cellular and molecular circulatory factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Therefore, this systematic review aims to summarize the current literature on the effect of exercise-induced BDNF on mental disorders and provide recommendations for creating exercise programs to ensure optimum benefit. The systematic review strategy was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines adapted for sports science. It was reported as a methodology in electronic database systematic research. Eight full-text studies were evaluated after the exclusion and inclusion criteria were conducted. Findings from this study suggest that increases in BDNF may mediate the positive effects on the mental health of 150 minutes of moderate-intensity aerobic and resistance exercise per week for at least four weeks or the use of these exercises in combination with ongoing treatments or cognitive exercises. It can support the hypothesis that exercise may target individuals with mental disorders who exhibit reduced BDNF production. In conclusion, exercise-induced BDNF levels may improve the effectiveness of standard treatment interventions related to mental health and may be a potential biomarker associated with clinical improvement. However, to the results of this study, the fact that exercise types or combinations planned at different intensities and frequencies affect BDNF release differently makes it very difficult to create a standard exercise program that can improve mental health on BDNF based.

Keywords: Anxiety. BDNF. Depression. Exercise. Mental health.

Geliş Tarihi: 23.Aralık.2023

Kabul Tarihi: 03.Mart.2023

Dr. Yakup Zühtü BİRİNCİ
Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi,
Antrenörlük Eğitimi Bölümü,
Bursa.
Tel: 0507 705 92 13
E-posta: ykpbirinci@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yakup Zühtü BİRİNCİ: 0000-0002-1772-6014
Engin SAĞDİLEK: 0000-0001-8696-4035
Şenay ŞAHİN: 0000-0002-9221-0616

Modern zamanlardaki sedanter yaşam tarzıyla ilişkili fiziksel inaktivitenin obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip-2 diyabet, osteoporoz, kanser ve depresyon riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar vardır¹⁻³. Bunun aksine artan fiziksel aktivite (FA) seviyesinin birçok farklı hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹. Aktif yaşam tarzı tüm uygarlık tarihi boyunca her zaman sağlığa ulaşmanın en iyi yollarından biri olarak kabul edilmiş olsa da, son yirmi yılda bir ilaç veya önleyici bir yöntem olarak egzersiz kavramı giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır^{2,3}. Nitekim güncel çalışmalar, egzersizin ilaçlara, ameliyatlara ve hastaneye yatışlara kıyasla çok düşük maliyetli, yan etkisi olmayan ve kolay ulaşılabilir avantajlara sahip "bileşik hap (polypill)" özellikli olduğunu bildirmektedir⁴.

Düzenli egzersiz sadece fiziksel sağlığa değil, aynı zamanda mental sağlığa da olumlu katkıda bulunmaktadır^{5,6}. Egzersiz, bireylerin stres tepki sistemlerine adaptasyonlarını kolaylaştırırken psikolojik stresörlerin dayattığı fizyolojik bozulmaları da iyileştirebilir⁷. Nitekim, yüksek düzeyde FA seviyesinin depresyon⁸ ve anksiyete⁹ riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir dizi çalışma, egzersizin depresyonu olan hastalarda antidepresan ilaçlarla karşılaştırılabilir faydalar sunabileceğini göstermiştir^{10,11}. Benzer şekilde, güncel çalışmalar, orta-yüksek şiddetli günlük egzersizlerin pandemi nedeniyle uygulanan sosyal izolasyonun kötü şekilde etkilediği mental sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir¹².

Van Praag, Kempermann ve Gage (1999)'in gönüllü egzersiz sonrasında hayvanların nöroenezinin arttığını ilk kez gösterdiği klasik çalışmadan bu yana, egzersizin bilişsel ve davranışsal işlevlere olumlu potansiyel etkisi yoğun şekilde bilimsel ilgi görmektedir¹³. Fakat mental sağlığın egzersize bağlı nörobiyolojik ve bilişsel bağlantıları hakkındaki anlayışımız bilimsel çalışmalardan elde edilen kanıtlarla kümülatif şekilde oldukça gelişse de aslında bu ilişkinin sanılandan çok daha karmaşık bir yapıda olduğu görülmektedir¹⁴. Nitekim egzersizin nörobiyolojisi üzerine bir başka çalışmada, hastalıkların (mental hastalıklar dahil) önlenmesini ve tedavisini egzersiz yoluyla açıklamanın nörobiyolojik mekanizmalara bağlı birkaç yolu ilk kez gösterilmiştir¹. Günümüzde egzersizin, nörojenezdeki artışlar ile inflamatuvar ve oksidan belirteçlerdeki azalmalar gibi biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler yoluyla mental sağlığa sonuçlarına fayda sağladığı düşünülmektedir¹⁵. Ayrıca egzersizin; tip, süre, şiddet ve sıklık değişkenlerine bağlı olarak beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), irisin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi nöroprotektif nitelikli dolaşım faktörlerinin seviyelerini arttırarak bu tür faydaları tetiklediği düşünülmektedir¹⁶⁻¹⁹.

BDNF beynin çeşitli bölgelerinde birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde potansiyel bir role sahip nöronların nöroenez ve nöroplastisitesinde etkin rolü sebebiyle öne çıkmaktadır²⁰. Kümülatif kanıtlar, majör depresyon^{21,22}, bipolar bozukluk²³ ve şizofreni^{24,25} gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda BDNF düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Hipokampal BDNF seviyelerindeki bir düşüşün stres kaynaklı depresif davranışlarla ilişkili olduğu ve antidepresan tedavisinin BDNF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir²⁶. Ayrıca, BDNF'nin hipokampus ve hipotalamus-hipofiz adrenokortikal (HPA) eksenini dahil olmak üzere beyin stres ve ödül sistemlerinde farklı rollere sahip olabileceği düşünülmektedir^{27,28}. Bununla birlikte BDNF, stresle ilişkili mental bozukluklara yol açtığı bilinen uykusuzluk (insomnia) ile de yakından ilişkilendirilmektedir²⁹. Ayrıca, sınırlı sayıda çalışma, BDNF'nin doğrudan hipokampal infüzyonlarının kemirgenlerde antidepresan etkiler üretebileceğini göstermiştir^{30,31}. Az sayıdaki insan çalışmaları, depresif hastaların ölüm sonrası beyin dokusunda BDNF seviyelerinin sağlıklı insan deneklere göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir³². Beyindeki düşük BDNF seviyelerinin, depresif deneklerde gözlemlendiği gibi, hipokampus ve prefrontal kortekste atrofiye ve hücre kaybında artışa sebep olabileceği varsayılmaktadır^{26,33}. Benzer şekilde çoğu çalışma, şizofrenide BDNF seviyelerinde görülen azalma³⁴ sebebiyle BDNF'nin bir şizofreni biyobelirteci olarak kabul edilebileceğini ve ayrıca diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda nöroprogresyon sürecinde yer alabileceğini göstermektedir³⁵.

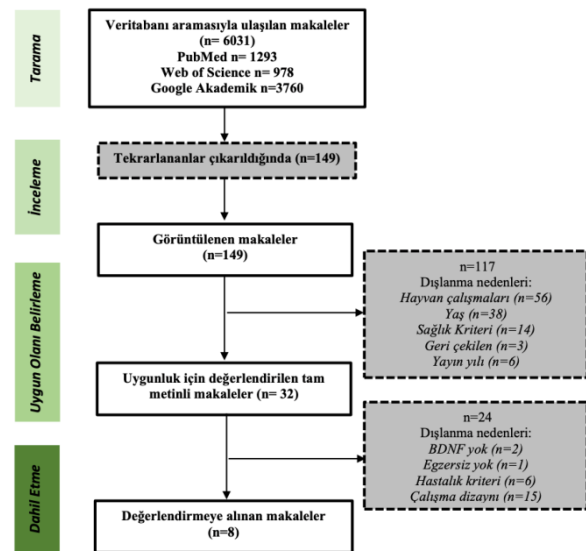
Son yıllarda egzersizin mental sağlığa olumlu etkisi hakkında çok şey öğrenilmiş olsa da hedefe yönelik egzersiz programları oluşturabilmek için daha fazla ek bilgiye ihtiyaç vardır. Çünkü egzersiz ve mental sağlık arasındaki olumlu ilişkilerin altında yatan hücre ve moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgimizin sınırlı olması mental sağlığı sınıflandırarak etkili egzersiz stratejilerinin oluşturulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalar, egzersiz müdahalesi uygulanan hastalarda davranışsal, bilişsel ve işlevsel gelişmeler gösterse de çok azı insanlarda olası moleküler mekanizmaları araştırmaya odaklanmıştır. Bu açıdan mental sağlık ve egzersiz-kaynaklı BDNF ilişkisini anlamak etkili farmakolojik tedavi stratejileri geliştirmek adına oldukça önemli olabilir. Buradan hareketle sunulan çalışmada; egzersiz-kaynaklı BDNF'nin mental sağlık üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sistematik bir şekilde gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Deneyisel Yaklaşım

Sistemik derleme, York Üniversitesi Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsü tarafından geliştirilen Centre for Reviews and Dissemination (CRD) 2009 rehberi doğrultusunda oluşturulmuştur. Elektronik veri tabanı sistemik araştırmasında metodoloji olarak sistemik derlemeler için tercih edilen raporlama maddeler bildirisi [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)] kılavuzu³⁶ ve spor bilimlerinde sistemik incelemeler gerçekleştirme kılavuzu³⁷ izlenerek rapor edilmiştir.

Başlıklar ve/veya özetler, iki bağımsız değerlendirici (YZB ve ES) tarafından Temmuz 2022'de şu veritabanları taranarak elde edildi: PubMed, Google Akademik ve Web of Science. Arama, aşağıdaki tıbbi konu başlıkları [Medical Subject Headings (MeSH)] kombinasyonu ve Boolean işlemleri (Ve / Veya) aracılığıyla gerçekleştirildi: ("brain-derived neurotrophic factor" VEYA "BDNF" VEYA "neurotrophin") VE ("mental health" VEYA "mental disorder" VEYA "cognitive impairment" VEYA "cognitive disorder") ve ("exercise" VEYA "physical exercise" VEYA "aerobic exercise" VEYA "resistance exercise" VEYA "sport" VEYA "physical activity"). Sözcükler makalenin herhangi bir yerinde geçebilecek şekilde aramalar uygulanmıştır. Başka ek bir filtre veya arama taraması kullanılmamıştır. Taranan makalelerin içeriğinde konu ile ilgili benzer makaleler tespit edildiğinde, ek makale için tarama yapılmıştır. Çalışmalar aşağıda belirtilen uygunluk kriterlerine göre seçilerek değerlendirmeye dahil edilmiştir. Sadece çalışmalardan çıkarılan ana sonuçlarda tanımlanmış mental hastalığı değil, aynı zamanda rapor edilen mental hastalık belirtileri de değerlendirilmiştir.



Şekil 1.

Arama stratejisinin akış şeması

Uygunluk Kriterleri

Katılımcılar: Bulguların genellenebilirliğini artırmak için yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin yetişkinlerin (18-65 yaş) katılımcı olduğu araştırmalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuk katılımcılar ya da mental hastalık dışında tanısı olan hastaların yer aldığı çalışmalar dışlanmıştır. Sporcu katılımcıların ya da hayvan deneklerin olduğu çalışmalar hariç tutulmuştur.

Müdahaleler: Egzersiz tipi, süresi, sıklığı ve şiddetinden bağımsız olmak koşuluyla en az dört haftalık egzersiz müdahalelerinin BDNF seviyeleri vasıtasıyla mental hastalıklara etkisini inceleyen çalışmalar değerlendirilmiştir. Mental hastalıkları tedavi eden veya cerrahi ve/veya farmakolojik müdahaleler ile egzersizin birleştirildiği çoklu müdahale yöntemlerini içeren uygulamalar da dahil edilmiştir. Yalnızca egzersiz ile birleştirilmiş bir diyet programı gibi ortak müdahaleler hariç tutulmuştur. Çünkü bu tarz müdahaleler egzersizin zihinsel sağlık sonuçları üzerindeki izole etkisi hakkında sonuç çıkarmayı engellemektedir.

Karşılaştırmalar: Germe egzersizleri (kontrol) veya yalnızca dinlenme (herhangi bir egzersiz yok) dikkate alınmıştır. Egzersiz-kaynaklı BDNF (serum ya da plazma) ile en az bir mental rahatsızlık (depresyon, anksiyete, stres vb.) ve/veya psikolojik iyi oluş (benlik saygısı, benlik kavramı, öz yeterlilik, benlik algısı, olumlu etki, iyimserlik, mutluluk ve yaşamdan memnuniyet vb.) arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleler değerlendirilmiştir.

Çalışma Tasarımları: Randomize kontrollü araştırmalar [RCT], yarı-deneyisel çalışmalar ve mental sağlığa odaklanan prospektif boylamsal ve kesitsel çalışmalar incelenmiştir. Çapraz veya paralel grup tasarımları kullanan ve egzersiz yoluyla bir müdahale protokolünün öncesi ve sonrasının karşılaştırıldığı veya egzersiz yapan grubu egzersiz yapmayan kontrol grupla karşılaştıran araştırmalar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental sağlık üzerindeki etkileriyle (depresyon, anksiyete, kaygı, stres, somatik şikayetler, zindelik, uyku kalitesi, bilişsel fonksiyonlar, duygu durum, psikolojik işlevsellik vb.) ilgili niteliksel veya niceliksel analizinin orta vadeli veya uzun vadeli etkileri dikkate alınmıştır.

Ayrıca son beş yılda (2017 / Temmuz-2022) ve İngilizce dilinde yayınlanmış yalnızca tam metin çalışmalar da dahil edilme kriterleri olarak benimsenmiştir. Mental hastalıklar ile ilgili güncel kavramları ve içerikleri içeren güncel bir veri elde etmek için son beş yılda yayınlanan çalışmalar değerlendirilmiştir. Konferans özetleri, tezler, kitap bölümleri ve hakemli olmayan dergilerde yayınlanan makaleler dahil edilmemiştir. Ek çalışmaları

belirlemek için çalışma yazarlarıyla herhangi bir temasta bulunulmamıştır.

Çalışma Seçimi

Çalışma seçimi iki adımda gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, aramada elde edilen makalelerin başlık ve özetleri iki bağımsız yazar (YZB ve ES) tarafından incelendi ve dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre seçildi. Daha sonra kalan makaleler tamamen okundu. Herhangi bir aşamada çalışmaların dahil edilmesi veya hariç tutulması konusunda herhangi bir anlaşmazlık olması durumunda üçüncü bir gözden geçiren (ŞŞ) görevlendirildi.

Başlıklar ve özetler okunarak metodoloji devam ettirilmiştir. Değerlendirilen ana popülasyon ve durum olarak yetişkin ve mental hastalık, mental sağlık, egzersiz veya BDNF'den bahsetmeyen tüm çalışmalar dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Dışlama kriterleri: (a) yetişkinlerde ana patoloji olarak mental bozukluğu değerlendirmeyen çalışmalar; (b) ana müdahale olarak egzersiz protokollerini kullanmayan çalışmalar; (c) mental bozukluğu önlemek veya tedavi etmek için ana müdahale olarak egzersiz yerine farmakolojik ya da farklı yöntem kullanan çalışmalar; (d) hayvanları analiz eden çalışmalar. Dahil etme ve hariç tutma kriterleri uygulandıktan sonra yinelenen çalışma saptanmamıştır.

Veri Çıkarma

Çalışmaya dahil edilen her uygun çalışmadan şu bilgiler çıkarılmıştır: çalışma geçmişi (ilk yazarın adı, yılı ve çalışma yeri), katılımcı özellikleri (katılımcı sayısı, katılımcıların yaşı ve kadın ve erkek sayısı), tasarımı (müdahale [Randomize kontrollü çalışma (RKÇ) veya RKCÇ olmayan] veya gözlemsel [kesitsel veya boylamsal]) ve mental sağlık sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan araçlar. Ayrıca müdahale çalışmalarını için müdahale süresi, egzersiz programının açıklanması, egzersiz yoğunluğu, süresi ve sıklığı bildirilmiştir. Veriler bağımsız şekilde farklı iki yazar tarafından hata riskini en aza indirmek için en az iki kez gözden geçirilmiştir.

Bulgular

Elektronik veri tabanı aramasının ilk sonuçlarına göre PubMed'den 1293 ve Web of Science'dan 978 ve Google Akademik'den 3760 olmak üzere toplam 6031 çalışma görüntülenmiştir. Tekrarlanan makalelerin dışlanması, başlık ve özetlerin uygunluk açısından incelenmesi ile bu sayı 149'a düşmüştür. Ardından 32 tam metinli makale ayrıntılı inceleme için uygun görülmüştür. Otuziki çalışmadan sonra egzersizin etkisinin açıkça belirtilmediği (n=1), BDNF'nin sonuçlarda olmadığı (n=1), derleme (n= 11), farklı hastalıkların yer aldığı (n=6), vaka nitelikli (n=4) ve BDNF gen etkisinin değerlendirildiği (n=1) çalışmalar çıkarılmıştır. Ayrıntılı incelemeden sonra sekiz

çalışma dahil etme kriterlerini karşılayarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Tablo 1'deki sonuçlar makale başlığı, yazar/yıl, çalışma deseni, egzersiz protokolü ve önemli bulgular şeklinde ayrılmıştır. Bu doğrultuda iki çalışma fiziksel egzersiz (FE)+bilişsel egzersiz (BE) kombinasyonu, bir çalışma yoga, farkındalık ve germe egzersiz programını, bir çalışma aerobik egzersiz+direnç egzersizi kombinasyonunu, iki çalışma aerobik egzersiz programını, bir çalışma davranışsal terapi+aerobik egzersiz müdahalelerinin etkisini değerlendirirken bir çalışmada ise FE+BE kombinasyonunun yalnızca bilişsel egzersizle karşılaştırılmasını değerlendiren çalışmalar derleme kapsamında incelenmiştir. İncelenen çalışmalarda ortalama yaşları yaklaşık olarak 49 yıl olan toplamda 273 katılımcı (73 erkek/200 kadın) olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonuçları incelendiğinde; sekiz çalışmanın altısında uygulanan egzersiz müdahalelerinin BDNF seviyelerinde artışa sebep olduğu fakat kalan ikisinde BDNF seviyelerinde etkili olmadığı görülmektedir. Çalışmaların beşinde egzersiz kaynaklı BDNF seviyeleri ile kaygı ve depresyon seviyeleri arasında olumlu ilişkiler saptanırken BDNF'den bağımsız olarak da egzersizin somatik şikayetlerde, depresyon, kaygı ve anksiyete durumunda iyileşmeler ve farkındalık durumunda artışa neden olduğu saptanmıştır. Diğer üç çalışma sonuçları egzersiz kaynaklı BDNF seviyeleri ve depresyon arasında ilişki olmadığını bildirmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Bu sistematik derleme, egzersiz kaynaklı BDNF'nin mental hastalıklar üzerindeki etkisine ilişkin güncel bilgileri özetlemeyi ve bu hastalıklara optimum fayda sağlayacak egzersiz programları oluşturmak için öneriler sunmayı amaçlamıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin azalmış BDNF üretimi sergileyen mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Tablo 1. Egzersiz-kaynaklı BDNF seviyelerinin mental sağlık üzerindeki etkisini inceleyen araştırmaların özeti (N=8).

Çalışma, yıl, ülke	Katılımcı özellikleri, Çalışma deseni	Egzersiz müdahalesi (süre, sıklık, tip, şiddet)	Ölçüm Araçları	BDNF	Önemli bulgular
Anderson-Hanley ve diğ. ⁴⁵ 2018, ABD	n= 14 Yaş: 78,1±9,9 yıl HBB RKÇ	6 ay İlk 3 ay 2g/7h/20 dk 3-6 ay 5g/h/45 dk KAH _{bet} : 102-108 dk/atım Aerobik ve kognitif egzersiz (Exergame) 1: düşük bilişsel yük içeren sanal manzaralı bisiklet turu 2: yüksek bilişsel taleple ekleşimli video oyunu içeren bisiklet egzersizi 3: egzersiz içermeyen aynı video oyun	Biyokimyasal Ölçümler: *Tükürük: BDNF Nöro-yapısal Ölçümler: *MRI Kognitif Ölçümler: *Stroop *Renk İzleme *Sayı Dizisi *Kelime Hafıza	+	-Her iki egzersiz müdahalesi de altı ay sonunda benzer şekilde yürütücü işlevler üzerinde orta düzeyde (Stroop) ve önemli düzeyde (kelime hafıza) olumlu etkiler sağlamıştır. -Egzersiz dozu, atan BDNF ve ayrıca prefrontal korteks ve sağ anterior singulat korteksteki artan gri madde hacmi ile ilişkilendirilmiştir.
Byun ve Kang ⁴⁶ 2016, Kore	n=24 sağlıklı kadın Yaş: 65-79 yıl Test öncesi-sonrası	12 hafta 4g/h/50dk Egzersiz şiddeti: 9-14 AZD Üst seviye beyin sağlığı egzersizi (FE+BE): Aerobik yürüyüş, kuvvet mobilite, denge, çeviklik gibi FE'ler ile dil kapasitesi, onyantasyon, kavrama, karar verme ve dikkat gibi bilişsel işlev egzersizleri	Biyokimyasal ölçümler: *Kan ELISA kiti: BDNF _s Psikometrik ölçümler: *SMMT	+	-On iki haftalık üst seviye beyin sağlığı egzersiz programı kontrol grubuna kıyasla temel fiziksel uygunluk (kuvvet ve aerobik dayanıklılık), bilişsel işlev ve BDNF seviyeleri üzerinde olumlu etki sağlamıştır.
Cahn ve diğ. ⁴⁴ 2017, ABD	n=38 19 erkek/19 kadın Yaş: 21-59 yıl Test öncesi-sonrası	3 ay 4,5 yıldırlı ortalama 2 saat/g Shoonya: hiçbir şey yapmadan oturuş Sanyama: nefes odaki farkındalık oturuşu Pranayama: nefes kontrolüne dikkat Haatha: Farkındalık ve stretching egzersizleri yapan bireylerin programları değiştirilerek üç aylık inzivada günde iki saat oturma meditasyonu, bir-iki saat yoga ve bir saat ilahî programı uygulamışlardır.	Biyokimyasal ölçümler: *Kan ELISA kiti: BDNF _p Psikometrik Ölçümler: *Kısa Semptom Envanteri *Freiburg Farkındalık Ölçeği *Telegen Skalası	+	-Üç aylık yoga ve meditasyon inzivasına katılım, psikolojik işlevsellikte, nörotrofik yollarda, HPA eksenî aktivitesinde ve stres direnci ile iyi oluşu arttıran inflamatuvar yollardaki değişikliklerde ilişkilidir. -Depresyon, kaygı, somatik şikayetlerde önemli iyileşmeler ve farkındalık puanlarında artış saptanmıştır. -BDNF seviyelerindeki artışı ile Kısa Semptom Envanterindeki kaygı seviyesindeki azalma arasında ilişki saptanmıştır.
Gourgouvelis ve diğ. ⁴⁸ 2018, Kanada	n=38 Yaş: 39,31±1,25 yıl 4 erkek/12 kadın 16 MDB, anksiyete 22 sağlıklı kontrol 11 erkek/11 kadın Yaş: 20,95±1,25 yıl Test öncesi-sonrası	8 hafta Kognitif davranışsal grup terapisi + Egzersiz: Egzersiz: ≥150dk/h orta-yüksek şiddetli aerobik egzersiz + 2g/h direnç egzersizi Egzersiz Şiddeti: KAH _{max} ' in %60-80 60 dk Direnç egzersizi (tüm vücut büyük kas gruplarını içermektedir): 10 TİM' nin %95' i 8-12 tekrar 2-3 süper set	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _p Psikometrik Ölçümler: *Beck Depresyon Ölçeği-II *Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği *Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Kognitif Ölçümler: *Cambridge Nöropsikolojik Otomatik Test Bataryası *Eşleşmiş İlişkisel Öğrenme Test	+	-Egzersiz yapmayanları %25' ine kıyasla depresyon semptomlarında daha büyük bir azalmaya yol açarak hastaların %75'inin ya terapötik bir yanıt ya da semptomlarda tam bir remisyon gösterdiğini bildirmiştir. -Egzersiz, uyku kalitesinde bilişsel işlevlerde daha fazla gelişim ile ilişkilendirilmiştir. -Egzersiz ile BDNF _p seviyelerinde oluşan anlamlı artışın depresyon puanlarındaki ve uyku kalitesindeki gelişim ile ilişki olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Devamı

McGurk ve diğ., ⁴⁷ 2021, ABD	n=34 Yaş: 20-61 yıl 20 erkek/14 kadın Şizofreni Bipolar Bozukluk RKÇ	10 hafta BE: bilgisayar tabanlı bilişsel egzersiz oyunları 1 saat/3g/h FE: sabit bisiklet ya da yürüyüş ve koşu Aerobik egzersiz KAH _{max} in %60-75 ¹ 40dk/3g/h	Biyokimyasal *Kan:BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Süreklilik Performans- Özdeş Çift versiyonu *Kelime-Sayı Sıralama *Hopkins Kelime Öğrenme *Görsel-uzamsal Hafıza *İz Sürme A ve B *Kelime Akıcılık *Sembol Kodlama *NAB labirent	-Her iki müdahale yöntemi (yalnızca BE ve BE+FE) de yüksek bilişsel işlevsellikte önemli ölçüde gelişim sağlarken müdahaleler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. -Gruplar arasında 5. veya 10. haftalardan sonra bazal ya da egzersiz sonrası BDNF seviyelerindeki değişikliklerde farklılık saptanmamıştır. -Orta düzeyde aerobik egzersizin, ağır mental hastalığı olan kişilerde BDNF düzeylerini arttırmamaktadır.
Szuhany ve Otto ⁴⁹ 2020, ABD	n=29 Yaş: 18-65 yıl 22 kadın/7 erkek MDB Distimi RKÇ	16 hafta Davranışsal Müdahale: Uzman ile bireysel görüşme. 60dk/3g/h Davranışsal Müdahale+Egzersiz: 150dk/h orta şiddetli aerobik egzersiz (türü belirtilmemiş.) ya da hafif şiddetle yoga. Davranışsal Müdahale+Stretching: 50dk stretching	*Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği *Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği *Beck Depresyon Ölçeği *İş ve Sosyal Ayarılama Skalası *Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği *Sıkıntıya Tolerans Ölçeği *Algılanan Stres Skalası	-BDNF, sedanter depresif bir popülasyonda akut egzersizden hemen sonra artmaktadır. -Akut egzersiz boyunca BDNF değişiklikleri, bir egzersiz programı sırasında yoğunlaşmamıştır. -Bazal BDNF seviyeleri bir egzersiz programı sonunda değişmemiştir. -BDNF değişiklikleri ile depresyon semptomlarındaki değişiklikler arasında ilişki saptanmamıştır.
Hartmann ve diğ., ⁴³ 2021 Avustralya	n=26 Yaş: 18-62 yıl 20 kadın/6 erkek 13 sağlıklı/13 hasta (anksiyete, TSSB, Depresyon) Test öncesi-sonrası	6 hafta Aerobik Egzersiz: Sabit bisiklet, KAH _{lesyon} %65-70 50dk/3g/h	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan:BDNF (plazma ya da serum olduğu belirtilmemiş) Psikometrik Ölçümler: *Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği *Kessler Psikolojik Sıkıntı Ölçeği	-Orta yoğunlukta aerobik egzersizin, mental sağlık tedavisi görevlerinde depresyon, anksiyete ve psikolojik sıkıntının şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. -Gruplar arası karşılaştırmada BDNF seviyeleri arasında fark saptanmamıştır. -Yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesindeki azalmalar ile depresyon puanları ve psikolojik sıkıntı pozitif ilişkili olarak BDNF seviyelerinin semptomlara etkisi arasında ilişki saptanmamıştır.
Kurdi ve Flora ⁴² 2019 Endonezya	n=70 Yaş: ≥50 yıl 58,2 yıl depresif 58,9 yıl sağlıklı 35 sağlıklı/35 depresif kadın Test öncesi-sonrası	4 hafta 15dk/7g/h 6km/saat hızda koşu bandında yürüyüş/koşu KAH belirtilmemiş.	Biyokimyasal Ölçümler: *Kan: BDNF _s Psikometrik Ölçümler: *Hamilton Depresyon Derecesi Skalası *SMMT	-Depresyonlu bireylerde egzersiz öncesi BDNF düzeyleri depresyonu olmayan yaşlı gruba göre daha düşük seviyede saptanmıştır. -Egzersiz, her iki grupta BDNF üretimini arttırmıştır. -Depresyon grubunda BDNF düzeyinin artan yüzdesi depresif olmayan bireyler göre daha yüksek saptanmıştır. -Egzersiz depresyonlu yaşlıların tedavisini desteklemede faydalı olabilir.

HBB: Hafif bilişsel bozukluk; RKÇ: Randomize Klinik Çalışma; MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme; KAH: Kalp atım hızı; KAH_{lesyon}: Kalp atım hızı rezervi; BDNF: Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör; BDNF_s: serum BDNF; AZD: Algılanan zorluk derecesi; HPA: hipotalamus-hipofiz-adrenal; MDB: Majör Depresif bozukluk; TM: Tekrar maksimum; BE: Bilişsel egzersiz; FE: Fiziksel egzersiz; TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu; SMMT: Standardlaştırılmış Mini Mental Test; —: BDNF seviyesinde artış yok; +: BDNF seviyesinde artış var.

BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık

Egzersiz mental sağlık üzerinde yararlı etkiler yaratma, sürdürme ve bozukluğun ilerlemesini engelleme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Fakat bu faydalı etkilerden sorumlu olan temel mekanizmalar yetersiz bir şekilde tanımlanmıştır³⁸. İskelet kası tarafından salınan bazı miyokinler ve metabolitlerin beyin sağlığını olumlu yönde etkilediği bilinmesine rağmen, altta yatan mekanizmalar daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu mekanizmalar içerisinde BDNF çeşitli beyin bölgelerinde birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde potansiyel bir role sahip nöronların nörogenezi ve nöroplastisitesinde etkin rolü olan nörotrofinlerin önemli bir üyesidir²⁰ ve aynı zamanda depresyonun gelişimi ve depresyondan kurtulma ile yakından ilişkilendirilmiştir³⁹. Gerçekten de, depresif hastalar, depresyonu olmayan bireylere göre daha düşük periferik (serum ya da plazma) BDNF konsantrasyonlarına sahiptir^{21,40}. Ayrıca BDNF seviyeleri, başarılı antidepresan tedavi ile normale dönebilmektedir⁴¹. Bazı çalışmalar ise, BDNF'nin sıçanların direk olarak hipokampusüne veya periferik olarak uygulanmasının antidepresan ilaçlar verildiğinde görülenlere eşdeğer antidepresan etkiler gözlemlendiğini bildirmektedir^{30,42}.

Kurdi ve Flora (2019), depresyon tanılı 35 kadını sağlıklı 35 yaşıtı (≥ 50 yıl) ile karşılaştırdığı çalışmada dört hafta boyunca aerobik egzersiz (7g/h/15dk, 6km/saat hızda koşu bandında yürüyüş/koşu, KAH belirtilmemiş) müdahalesi uygulamıştır⁴³. Çalışma sonuçlarına göre; depresyonlu bireylerde egzersiz öncesi BDNF düzeyleri depresyonu olmayan gruba göre daha düşük seviyede saptanmıştır. Ayrıca egzersiz, her iki grupta da BDNF üretimini arttırmıştır. Depresyon grubunda BDNF düzeyinin artan yüzdesi depresif olmayan bireylere göre daha yüksek saptanmıştır. Farklı şekilde Hartmann, Robertson, Miller, Hunter ve Skein (2021) sağlıklı ve mental hastalığı (anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon) olan katılımcılarda (n=26, 13 sağlıklı / 13 mental hasta, 20 kadın / 6 erkek, yaş: 18-62 yıl) altı haftalık aerobik egzersizin (KAH_{rezerv}'inin %65-70'inde 3g/h/50dk sabit bisiklet) etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; egzersizin depresyon, anksiyete ve psikolojik sıkıntının şiddetini azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir⁴⁴. Fakat gruplar arası karşılaştırmada BDNF seviyeleri arasında fark saptanmadığı gibi BDNF seviyelerinin hastalık semptomlarına etkisi arasında da ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Daha farklı bir egzersiz müdahalesi uygulayan çalışmada ise Cahn, Goodman, Peterson, Maturi ve Mills (2017) üç aylık yoga ve meditasyon inzivasının (2 saat meditasyon, 1-2 saat yoga ve 1 saat ilahi) 4,5 yıldır ortalama günde iki saat yoga geçmişine sahip 21-59 yaş aralığındaki sağlıklı katılımcılara (n=38, 19 erkek /19 kadın) etkisi değerlendirilmiştir⁴⁵. Çalışma

sonuçlarına göre üç aylık yoga ve meditasyon inzivasına katılım, psikolojik işlevsellikte, nörotrofik yollarda, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde ve stres direnci ile iyi oluşu arttıran inflamatuvar yollardaki değişikliklerle ilişkilidir. Dolayısıyla depresyon, kaygı, somatik şikayetlerde önemli iyileşmeler ve farkındalık puanlarında artış saptanmıştır. Dahası BDNF seviyelerindeki artış ile kaygı seviyesindeki azalma arasında ilişki saptanmıştır.

Bazı çalışmalar ise aerobik egzersizi bilişsel egzersizlerle simultane şekilde ya da ayrı seanslarla birleştiren müdahale yöntemlerin etkisini değerlendirmiştir. Çalışmalar her iki egzersiz yönteminden elde edilen olumlu sonuçların sinerjik etkisinin olacağı hipotezine dayandırılmaktadır. Nitekim, Anderson-Hanley ve arkadaşları (2018) aerobik (FE) ve BE birleşiminin (exergame: egzersiz ile video oyununu birleştiren uygulamalar) hafif düzeyde bilişsel bozukluğu (HBB) olan bireylerdeki kognitif etkisini değerlendirmişlerdir⁴⁶. Bu kapsamda katılımcılar (n=14, yaş: 78,1 \pm 9,9 yıl), düşük bilişsel yük içeren sanal manzaralı bisiklet grubu, yüksek bilişsel yük etkileşimli video oyunu içeren bisiklet grubu ve yalnızca sedanter tarzda video oyunu gruplarına ayrılmışlardır. Kalp atım hızı (KAH) ortalaması 102-108 dk/atım olan egzersizler üç ay haftada iki gün 20 dakikalık seanslarla başlayıp altınca ayın sonuna kadar haftada beş gün 45 dakikalık seanslar şeklinde uygulanmıştır. Her iki egzersiz müdahalesi de altı ay sonunda benzer şekilde yürütücü işlevler (Stroop ve kelime hafıza test skorları) üzerinde olumlu etkiler sağlamıştır. Ayrıca egzersize bağlı artan BDNF seviyesi prefrontal korteks ve sağ anterior singulat kortekste artmış gri madde hacmi ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde Byun ve Kang (2016), 12 hafta boyunca haftada dört gün 50 dakika seanslarla uygulanan FE+BE kombinasyonunun (aerobik yürüyüş+kavrama, karar verme ve dikkat gibi bilişsel egzersizler) sağlıklı yaşlı kadınlarda (n=24, yaş: 65-79 yıl) kontrol grubuna göre kognitif fonksiyon becerilerinde (mini-mental test skorları) ve BDNF seviyelerinde artış sağladığını bildirmiştir⁴⁷. Farklı şekilde McGurk ve diğerleri (2021), şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan katılımcılarda (n=34, 20 erkek/14 kadın yaş: 20-61 yıl) FE (sabit bisiklet, yürüyüş ya da koşu KAH_{max}'in %60-75'i, 3g/h/40dk) + BE (bilgisayar tabanlı oyunlar, 3g/h/60dk) kombinasyonunun ve yalnızca BE'nin bilişsel becerileri geliştirdiğini gösterirken gruplar arasında BDNF seviyeleri farkı olmamakla beraber orta şiddetli aerobik egzersizlerin mental hastalığı olan kişilerde BDNF seviyelerinde etki yaratmadığını bildirmiştir⁴⁸.

Bazı çalışmalar egzersiz ve davranışsal terapi kombinasyonunun etkililiğini değerlendirmiştir. Gourgouvelis, Yelder, Clarke, Behbahani ve Murphy (2018), majör depresif bozukluğu (MDB) ve anksiyete

tanısı olan 16 bireyle (4 erkek / 12 kadın; yaş: 39,31±1,25 yıl) sağlıklı 22 bireyi (11 erkek / 11 kadın; yaş: 20,95±1,25 yıl) sekiz hafta boyunca antidepressan ilaç tedavisi ve davranışsal terapiye ek olarak egzersizin tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır⁴⁹. Sekiz hafta boyunca uygulanan davranışsal terapiyle birlikte egzersiz [KAH_{max}'ın %60-80'inde ≥150 dk/h aerobik egzersiz ve 2g/h direnç egzersizi (10TM'nin %95'inde 8-12 tekrar 2-3 süper set büyük kas grupları] müdahalesi sonucunda; egzersiz yapmayanların %25'ine kıyasla depresyon semptomlarında daha büyük bir azalmaya yol açarak hastaların %75'inin ya terapötik bir yanıt ya da semptomlarda tam bir remisyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz ile BDNF seviyelerinde oluşan anlamlı artışın depresyon puanlarındaki ve uyku kalitesindeki gelişim ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Farklı şekilde, Szuhany ve Otto (2020), MDB ya da distimi olan katılımcılardan (n=29, 22 kadın / 7 erkek, yaş: 18-65 yıl) oluşan çalışmalarında 16 hafta boyunca davranışsal terapi (uzman ile bireysel görüşme, 3g/h/60dk), davranışsal terapi+egzersiz (150 dk/h orta şiddetli aerobik egzersiz ya da hafif şiddetli yoga) ve davranışsal terapi+stretching (150 dk/h) müdahalesi uygulamışlardır. BDNF, sedanter depresif bir popülasyonda akut egzersizden hemen sonra artmaktadır⁵⁰. Akut egzersizin depresif bireylerde BDNF seviyelerini arttırdığı gösterilmiş olsa da BDNF değişiklikleri ile depresyon semptomlarındaki değişiklikler arasında ilişkili saptanmamıştır.

Szuhany ve Otto (2020), egzersizin tek tedavi yöntemi olmadığı durumlarda, BDNF yanıtı ile depresyon sonucu arasında etki büyüklüğüne uygun anlamlı ilişkiler elde etmek için yaklaşık 85 katılımcıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir⁵⁰. Ayrıca, önceki çalışmalar BDNF'nin cinsiyet değişkenine farklı tepki verdiğini gösterdiğinden, etkilerini değerlendirmek için karşılaştırılabilir erkek ve kadın örneklerinin alınması önemli olabilir^{19,51}. İncelenen çalışmalar genelde haftalık 150 dakikalık orta şiddetli egzersizler üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Fakat güncel literatür kısa süreli yüksek şiddetli aralıklı egzersizlerin [high intensity interval training (HIIT)] BDNF seviyelerini daha fazla arttırabileceğini bildirmektedir^{52,53}. Bu yüzden HIIT yöntemlerinin egzersiz programlarına dahil edildiği çalışmalar sonuçların daha net anlaşılmasına fayda sağlayabilir. Ayrıca gelecekteki çalışmalar planlanırken hali hazırda tedavisi devam eden katılımcıların kullandığı bazı ilaçların tek başına egzersizin etkisini ortaya koyarken karışıklık yaratabileceği dikkate alınmalıdır. Dahası geniş yaş aralıklarına sahip örneklem gruplarından elde edilen sonuçlar karmaşık olabilir. Çünkü BDNF seviyelerinin yaştan etkilendiği bilinmektedir⁵⁴.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, en az dört hafta boyunca ve haftada 150 dakika orta şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin ya da bu egzersizlerin halihazırda devam eden tedavilerle veya bilişsel egzersizlerle birlikte kullanılmasının mental sağlık üzerindeki olumlu etkilerine BDNF'deki artışların aracılık edebileceğini göstermektedir. Bu durum egzersizin azalmış BDNF üretimi sergileyen mental hastalığı olan bireyleri hedefleyebileceği hipotezlerini desteklemektedir. Sonuç olarak egzersiz kaynaklı BDNF düzeylerinin mental sağlıkla ilişkili standart tedavi müdahalelerinin etkinliğini geliştirebileceği ve klinik iyileşmeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen özellikle farklı şiddet ve sıklıklarda planlanan egzersiz türlerinin ya da kombinasyonlarının BDNF salınımını farklı şekilde etkiliyor oluşu bu çalışma sonuçlarına dayanarak mental sağlığı BDNF kaynaklı geliştirebilecek standart bir egzersiz programı oluşturmayı oldukça zorlaştırmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme makale olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır. Msc. Kadir Keskin, Dr. Hüseyin Topçu ve Dr. Serkan Pancar'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity* 2006;14(3):345-56.
2. Birinci YZ. Veteran sporcularda farklı tip akut egzersizin serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri ve nörobilişsel işlevler üzerine etkisi (Doktora Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2021.
3. Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it!. *Br. J. Sport Med* 2009;43(1):3-4.
4. Deslandes AC. Exercise and mental health: what did we learn in the last 20 years?. *Front. Psychiatry* 2014;5:66.
5. Albagmi FM, Alansari A, Al Shawan DS, AlNujaidi HY, Olatunji SO. Prediction of generalized anxiety levels during the Covid-19 pandemic: A machine learning-based modeling approach. *Inform. Med. Unlocked* 2022;28:100854.
6. Carmassi C, Dell'Osso L, Bertelloni CA et al. Three-Month Follow-up Study of Mental Health Outcomes after a National COVID-19 Lockdown: Comparing Patients with Mood or Anxiety Disorders Living in an Area with a Higher Versus Lower Infection Incidence. *J. Clin. Psychiatry* 2022;83(2):39558.
7. Sothmann MS, Buckworth J, Claytor RP, et al. Exercise training and the cross-stressor adaptation hypothesis. *Exerc. Sport Sci. Rev* 1996;24(1):267-88.

BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık

8. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Psychiatry*, 2018;175(7):631-48.
9. McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR, Herring MP. Physical activity and anxiety: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Prev. Med.* 2019;57(4):545-56.
10. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arc. Intern. Med.* 1999;159(19):2349-56.
11. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosomatic Med.* 2007;69(7):587.
12. Jacob L, Tully MA, Barnett Y et al. The relationship between physical activity and mental health in a sample of the UK public: A cross-sectional study during the implementation of COVID-19 social distancing measures. *Ment. Health Phys. Act.* 2020;19:100345
13. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 1999;2(3):266-70.
14. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu. Rev. Neurosci.* 2021;44:129-51.
15. Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, et al. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;61: 1-11.
16. Birinci YZ, Sagdilek E, Taymur I et al. Acute effects of different types of exercises on insulin-like growth factor-1, homocysteine and cortisol levels in veteran athletes. *Medicine* 2022;11(3):968-74.
17. Birinci YZ, Şahin Ş, Vatanserver Ş, Pancar S. Yaşlılarda fiziksel egzersizin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (bdnf) üzerine etkisi: deneysel çalışmaların sistematik derlemesi. *Turk. J. Sports Med.* 2019;54(4):276-87.
18. Birinci YZ. Spor Bilimlerinde Uluslararası Araştırmalar II. Egzersiz ve Beyin Sağlığı: Egzersiz-kaynaklı Nöroprotektif Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar. Konya: Eğitim Yayınevi; 2022;25-50
19. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctot KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 2017;46(1):1635-46.
20. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov* 2011;10(3):209-19.
21. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak, M et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Mol. Psychiatry* 2014;19(7):791-800.
22. Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatric Q.* 2013;84(4):485-97.
23. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2011;45(8): 995-1004.
24. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(9):1108-19.
25. Song X, Quan M, Lv L et al. Decreased cortical thickness in drug naive first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J. Psychiatr. Res.* 2015;60:22-8.
26. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 2006;59(12):1116-27.
27. Berton O, McClung CA, DiLeone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311(5762):864-8.
28. Eisch AJ, Bolaños CA, De Wit J et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain–nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol. Psychiatry*, 2003;54(10):994-1005.
29. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann. Med.* 2016;48(1-2):42-51.
30. Shirayama Y, Chen ACH, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002;22(8):3251-61.
31. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131-7.
32. Chen B, Dowlatsahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry* 2001;50(4):260-5.
33. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2007;10(9): 1089-93.
34. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 2011;16(9):960-72.
35. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong A H, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2012;46(1):1-11.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 2021;10(1):1-11.
37. Rico-González M, Pino-Ortega J, Clemente F, Los Arcos A. Guidelines for performing systematic reviews in sports science. *Biol. Sport* 2022;39(2):463-71.
38. Liu Y, Yan T, Chu JMT et al. The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. *Lab Invest.* 2019; 99(7):943-57.
39. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455(7215):894-902.
40. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143-8.
41. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015;174:432-40.
42. Rantamäki T, Vesa L, Antila H, et al. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS one* 2011;6(6):e20567.
43. Kurdi FN, Flora R. Physical exercise increased brain-derived neurotrophic factor in elderly population with depression. *Open access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7(13):2057-61.
44. Hartmann TE, Robertson CV, Miller TD, Hunter JR, Skein M. Associations between exercise, inflammation and symptom severity in those with mental health disorders. *Cytokine* 2021;146:155648.
45. Cahn BR, Goodman MS, Peterson CT, Maturi R, Mills PJ. Yoga, meditation and mind-body health: increased BDNF, cortisol awakening response, and altered inflammatory marker expression after a 3-month yoga and meditation retreat. *Front. Hum. Neurosci.* 2017;11:315.

46. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA et al. The aerobic and cognitive exercise study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Front. Aging Neurosci.* 2018;10: 76.
47. Byun JE, Kang EB. The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness, cognitive function and BDNF of elderly women-a feasibility study. *J. Exerc. Nutrition Biochem.* 2016;20(2):8-18.
48. McGurk SR, Otto MW, Fulford D et al. A randomized controlled trial of exercise on augmenting the effects of cognitive remediation in persons with severe mental illness. *J. Psychiatr Res.* 2021;139:38-46.
49. Gourgouvelis J, Yelder P, Clarke ST, Behbahani H, Murphy BA. Exercise leads to better clinical outcomes in those receiving medication plus cognitive behavioral therapy for major depressive disorder. *Front. Psychiatry* 2018;9:37.
50. Szuhany KL, Otto MW. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *J. Psychiatr. Res.* 2020;123:114-8.
51. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J. Psychiatr. Res.* 2015;60:56-64.
52. Marquez CMS, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J. Appl. Physiol.* 2015;119:1363-73.
53. Rentería I, García-Suárez PC, Martínez-Corona DO, et al. Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women. *Eur. J. Sport Sci.* 2020;20(4):516-24.
54. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging* 2005;26(1):115-23.

DERLEME

Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyonun Yeri ve Önemi: Geleneksel Derleme

Aslı ÇELİK¹, Nazan BAKSİ², Mehmet Ensari GÜNELİ³

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu ve Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı, İzmir.

² Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Diyarbakır.

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıp Fakültesi Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir.

ÖZET

Preklinik çalışmalar, tıp bilimlerinin farklı disiplinlerdeki birçok araştırmanın temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmaların önemli bir bölümünde yer alan deney hayvanları; biyolojik, fizyolojik ve patolojik mekanizmaları anlamak, sistem yanıtlarını incelemek ve türler arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için kullanılan canlı organizmalardır. Deney hayvanları araştırmalarında standardizasyon, deneysel bulgulara etki eden biyolojik ve çevresel faktörlerin benzer olmasını ifade eder. Böylece, benzer araştırma prosedürleri sabit koşullarda bir başka laboratuvarda uygulandığında, eşdeğer ve birbirini ile karşılaştırılabilir sonuçların alınması sağlanır. Standardizasyonu etkileyen öncelikli faktörler, deney içi ve deneyler arası varyasyonların bütünü olarak değerlendirilmektedir. Bu varyasyon kaynakları ile deneyler etkilenir ve farklı bulguların ortaya çıkmasına sebep olur. Standardizasyonun asıl amacı, deneydeki varyasyonları azaltmaktır. Varyasyonların azaltılması istatistiksel olarak çalışmalarda kullanılan hayvan sayısının azaltılmasını ve hayvan refahının artmasını sağlar. Ayrıca, varyasyonların azaltılması zaman ve para israfını da önler. Standardize deneyler; tekrar edilebilirliğe, laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliğe ve bilimsel güvenilirliğe olanak sağlar. Araştırmanın hipotezine uygun deneysel süreç yönetiminin planlanması, prosedürlerdeki yanlılığın en aza indirilmesi, eğer varsa araştırmaya uygulanan iyileştirme tekniklerinin belirtilmesi bilimsel araştırmaların kalitesini artırır. Deney hayvanları araştırmalarında deneysel tasarımdan itibaren uygulanan standardizasyon ile nitelikli araştırmalar artar, bilimsel ilerlemeye katkı sağlar. Dolayısıyla bu derlemenin amacı, güncel paradigmlar ışığında hayvan deneylerinin standartlaştırılmasında, kullanılan deney hayvanlarının çevre, barınma, beslenme koşullarının ve uygulanan deneysel yöntemlerin sabit tutulması ile kontrol altına alınmasının önemini vurgulamak, bu konuda farkındalık yaratmak ve standardize olan ya da olmayan deneylerin hayvan refahı ve araştırma sonuçları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Hayvan Araştırmaları. Standardizasyon. Laboratuvar Hayvanları Bilimi.

The Role and Importance of Standardization in Experiment Animals Research: Traditional Review

ABSTRACT

Preclinical studies form the basis of many research types in different medical sciences disciplines. Experimental animals are an important part of these studies; They are living model organisms used to understand biological, physiological, and pathological mechanisms, examine system responses, and reveal their relationships. Standardization of experimental animal research refers to keeping biological and environmental factors constant that may affect experimental findings. Thus, equivalent and comparable results are obtained when similar procedures are applied in another laboratory under the same constant conditions. The primary factors affecting standardization are the sum of the intra-experimental and inter-experimental variations. Experiments are affected by these sources of variation and lead to different findings. The main purpose of standardization is to reduce variations in the experiment. Reducing variations statistically minimizes the number of animals used in studies and increases animal welfare. In addition, lowering variations prevents wasted time and money. Standardized experiments enable repeatability, interlaboratory comparability, and scientific reliability. Planning the experimental process management under the research hypothesis, minimizing the bias in the procedures, and specifying the improvement techniques applied to the research, if any, increase the quality of scientific research. With the standardization applied since the experimental design in experimental animal research, qualified research increases and contributes to scientific progress. Therefore, this review aims to emphasize the importance of controlling the environment, housing, feeding conditions, and experimental methods used in the standardization of animal experiments in the light of current paradigms, to raise awareness on this issue, to determine the effects of standardized or non-standardized experiments on animal welfare and research results reveal its effects.

Keywords: Animal Research. Standardization. Laboratory Animal Science.

Geliş Tarihi: 08.Aralık.2022
Kabul Tarihi: 05.Nisan.2023

Dr. Aslı ÇELİK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Multidisipliner Deney Hayvanları
Laboratuvarı
İncialtı, İzmir
Tel: 0232 412 46 61
E-posta: asli.celik@deu.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:
Aslı ÇELİK: 0000-0002-2888-6080
Nazan BAKSİ: 0000-0002-2758-913X
Mehmet Ensari GÜNELİ: 0000-0002-0505-9824

Preklinik çalışmalar, insanlar ve hayvanlarda klinik öncesi yapılan araştırmalardır. Preklinik çalışma basamaklarından en önemlisi deney hayvanları ile yapılan in vivo araştırmalardır. Deney hayvanları laboratuvar koşulları olsun ya da olmasın, doğada bulunan tüm türleri içeren bir adlandırmadır^{1,2}. Laboratuvar hayvanları ise, laboratuvar koşullarında belirli amaçlar doğrultusunda araştırma veya eğitim için üretilen/kullanılan herhangi bir omurgalı (kemirgenler, primatlar, etçil hayvanlar, otçul hayvanlar ve sucül türler gibi) ve/veya omurgasız hayvanlar olarak tanımlanırlar. Deney hayvanları araştırmalarını içeren literatürlerde genellikle “deney hayvanları” olarak belirtilse de, çalışmalarda kullanılan hayvanların çoğunluğu “laboratuvar hayvanları”dır³. Araştırmalarda kullanılan hayvanların, biyolojik, çevresel ve deneysel koşullarının sabit tutulması ve varyasyonların kontrollünün sağlanması önemli kriterler arasındadır. Bu kriterler deney hayvanları araştırmalarında standardizasyonun temelini oluşturur. Bu derlemenin kapsamı deney hayvanlarında standardizasyonun önemini vurgulamak ve farkındalık oluşturmaya çalışmaktır.

Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyon Refah İlişkisi-3R Kuralı

Deney hayvanları araştırmalarında 3R kuralı Russell ve Burch tarafından 1959 yılında ortaya konulmuştur. Birinci R: *Replacement*: Yerine koymak (alternatif metotları seçmek), İkinci R: *Reduction*: Hayvan sayısını azaltmak, Üçüncü R: *Refinement*: Koşulları iyileştirmek (hayvan refahını gözetmek) 3R kuralını oluşturmaktadır. Birinci R kuralı ile deney hayvanları araştırmalarda alternatif yöntem sorgulanır ve alternatifini yok ise filogenetik sıralamada en alt düzeydeki laboratuvar hayvanları kullanılır. İkinci R kuralı ise istatistiksel güç analizleri ve uygun hayvan seçimi ile en az sayıda hayvan kullanım ilkesi sağlar. Ayrıca laboratuvar hayvanlarının cinsiyet, genetik, ağırlık gibi bazı özellikleri yönünden birörnek (homojen) olacak şekilde grupların oluşturulması hem hayvan sayısını hem de deney sonuçlarındaki varyasyonları azaltır. Çalışmaların standardizasyonunda belirleyici önemli bir unsur olan Üçüncü R kuralına göre ise; araştırmalarda kullanılan deney hayvanlarının refahı üst düzeyde tutulur. Bu amaçla makroçevre (deney hayvanını direkt etkilemeyen yaşam alanı özellikleri, barınma odası gibi) ve mikroçevre (deney hayvanı ile temas eden ve direk etkileyen faktörler, kafes içi gibi) koşullarının iyileştirilmesi, bakım standartlarının artırılması gerekir. Bu sayede nitelikli deney hayvanı ve deneysel çalışmalar ortaya çıkar⁴. Sonuç olarak deney hayvanları araştırmalarında standardizasyon yapılabilmesi için hayvan refahının artırılması, hayvan ile ilişkili konularda standartların belirtilmesi ve prosedürlerin 3R kuralı çerçevesinde ortaya konulması gerekir.

Standardizasyon Kavramları

Deney hayvanları araştırmalarında standardizasyon, deneysel bulgulara etki eden biyolojik, çevresel ve deneysel faktörlerin benzer/birörnek olmasını ifade eder. Standardizasyonun amacı deneyler tekrarlandığında yakın veriler elde edilmesidir. Verilerin yakın olması bilimsel açıdan sonuçlara olan güveni artırır. Bu nedenle benzer koşullar/faktörler ile araştırmalarda standardizasyon sağlanır. Araştırma standardizasyonu için deneylerde kullanılan *laboratuvar hayvanlarının da standardizasyonu* gereklidir. Laboratuvar hayvanlarının standardizasyonunda genotip ve fenotip yönünden birörnek olmasına tam standardizasyon denir. Tam standardizasyon tanımına örnek; tek yumurta ikizleri, üçüzleri ve klonlanmış hayvan gruplarıdır. Bu hayvan grupları ile yapılan araştırmalarda güvenilirlik oldukça yüksek düzeyde olup, tekrar edilmeyi en aza indirir. Ancak bu çalışmalardan elde edilen veriler doğaya genelleme yapılamayacağı için genellikle araştırmalarda tercih edilmemektedir. Laboratuvar hayvanlarının vücut ağırlığı, yaşı, altsoyu, cinsiyeti gibi bazı özellikleri yönünden birörnek olmasına ise kısmi standardizasyon denir. Çalışmaların bilimsel sonuçları kısmi standardizasyon aracılığıyla oluşturulan hayvan gruplarında yapıldığında daha genellenebilir ve güvenilirdir denebilir. Bu amaçla deney hayvanları araştırmalarında genotip, fenotip ve mikrobiyolojik konuları açısından tanımlanmış hayvanlar kullanılarak, araştırmanın standardizasyon niteliği güçlendirilir. Tam veya kısmi standardizasyon terimleri daha çok hayvanların standardizasyonunu ifade etmektedir^{5,6}. Deney hayvanları araştırmalarında zaman ve mekân fark etmeksizin karşılaştırılabilir, genellenebilir ve tutarlı bulgular elde edilmesi yalnızca hayvanların standardizasyonu ile değil aynı zamanda biyolojik, çevresel ve deneysel faktörlerin de standardizasyonu ile mümkündür. Bu faktörleri kapsayan terimler “deneyler arası” ve “deney içi” varyasyonlar ve varyasyonların kaynaklarıdır. Bu nedenle mevcut derlemede tam ve kısmi standardizasyon terimleri yerine “deneyler arası” ve “deney içi” varyasyonların standardizasyonundan bahsedilecektir. Bu varyasyonlar araştırmaların altyapısını oluşturur. Bu nedenler varyasyonlar ve varyasyon kaynakları araştırma sonuçlarının belirleyicisi olur. Deney hayvanları araştırmalarında standardizasyonunun artırılması için deneyler arası ve deney içi varyasyonları ve varyasyon kaynaklarının belirtilmesi hususlarına daha çok vurgu yapılacaktır⁷.

Standardizasyon ve Deneyler Arası/ Deney İçi Varyasyonlar

Araştırma standardizasyonu deneyler arası ve deney(ler) içi varyasyonlardan öncelikli olarak etkilenir⁸. Deneyler arası varyasyon, bağımsız olarak farklı zaman dilimlerinde, aynı veya farklı

Deneyel Hayvan Araştırmalarında Standardizasyon

laboratuvarlarda araştırmalar gerçekleştirildiğinde elde edilen veriler arasındaki uyum derecesini ifade etmektedir. Sonuçlar arasındaki uyum ne kadar yakınsa araştırmaların tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği o kadar yüksek olmaktadır⁹. Deney içi varyasyon ise her bir hayvandan/hayvan gruplarından elde edilen verilerin araştırma sonucundaki farklılıklarına denir. Deney içi varyasyonların azaltılması için çevrenin önemli özellikleri saptanır ve bunların deney süresince sabit tutulması amaçlanır. Bağımsız değişken (etkileyen faktör) dışında varyasyon kaynağı olmaması ve araştırmadaki her hayvana aynı prosedürlerin uygulanması deney içi varyasyonu azaltır, araştırma standardizasyonunu artırır¹⁰. Araştırma standardizasyonu sadece hayvan refahının değil, aynı zamanda istatistiksel olarak hayvan sayısının da azalmasına, zaman tasarrufuna, araştırma maliyetinin azalmasına ve deneyler arası karşılaştırılabilir olması olarak sađlar⁷. Araştırmaların standardizasyonu için varyasyonların sabit tutulmasının yanı sıra, deneyler arası ve deney içi varyasyon kaynaklarını daha çok irdelemek gerekmektedir. Deney içi varyasyonlar ve çevresel faktörler araştırmaların bağımsız değişkenlerinin etkilendiği faktörlerdir. Araştırmaların bağımlı değişkenleri (etkilenen faktör) bağımsız değişkenlerine farklı düzeyde etki etmesi ile beklenen bulgulardan farklı çıkmaktadır. Deney hayvanları araştırma sonuçlarının bu farklılıkları deneyler arası varyasyon kaynağına neden olmakta ve araştırmaların güvenilirlik, tekrarlanabilirlik, geçerlilik gibi önemli kavramlarını etkilemektedir^{11,12}.

Standardizasyonu Etkileyen Varyasyon Kaynakları

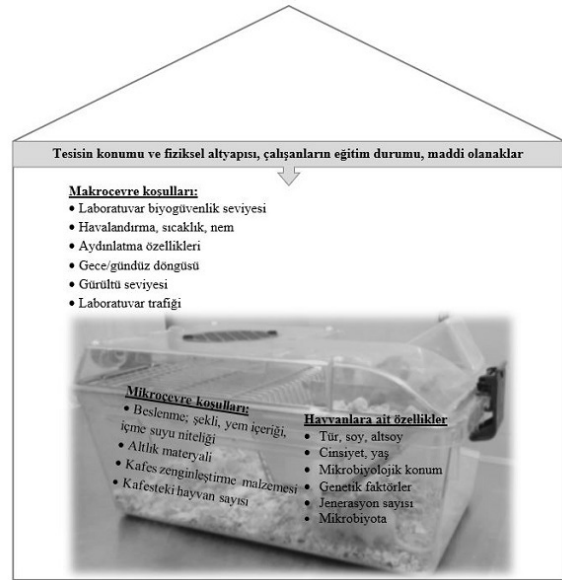
Deney hayvanları araştırmaları hipotezden itibaren bilimsel katkı sürecini tamamlayana kadar birçok basamaktan geçer. Bu süreçte deneyler arası ve deney içi varyasyonlar, varyasyon kaynaklarını oluşturur. Genel anlamda varyasyon kaynakları araştırmalarda yer alan koşullardır. Hayvan deneylerinin planlamasında varyasyonları azaltmak ve standardizasyonu sağlamak için varyasyon kaynaklarının kapsamlı bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Bu hususta *The ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)* gibi önemli bir rehber yayınlanmıřtır³. Ayrıca, Omary MB ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı “Tüm fareler aynı değildir: Hayvan araştırma verilerinin sunumunun standardizasyonu” başlıklı makalenin içeriğinde, standardizasyon kapsamı daha da daraltılmış ve etkili temel koşullar belirtilmiřtir¹³. Bu koşullar daha çok laboratuvar hayvanlarının fenotip, genotip ile beslenme şekilleri ve makro/mikro çevrelerini içeren bilgiler olup, daha nesnel bir yaklaşım sunmuşlardır. Örneğin laboratuvar hayvanlarının mikroçevresindeki bir faktör olan beslenme şekli ile ilgili “standart yem ve içme suyuna

ad-libitum (serbestçe yeme ulaşma) olarak erişimi sağlandı” şeklinde yüzeysel tanımlar standardizasyonda farklı varyasyon kaynağı oluşturmaktadır. Hayvanların farklı besleme tiplerinin sonuçları etkileyebileceği dışünüldüğünde, eksik beslenme bilgisi nedeniyle araştırmaların tekrarlanabilirliği tehlikeye atılmaktadır. Bunun önüne geçmek için yemin markası, üretici firma bilgisi ve su kalitesinin içeriği açıkça ifade edilmelidir¹⁴. Deney hayvanları tesisin yapılanması, yerleşim yeri/fiziksel altyapı, yönetim şekli, çalışanların eğitim durumu ve maddi imkanlar araştırmaların temelini oluşturan kriterlerdir. Ayrıca aşağıda belirtilen makroevre/mikroçevre koşulları ve hayvanlara ait özellikler de araştırmaların sonuçlarını etkileyen varyasyon kaynaklarıdır.

Makroevre koşulları: Laboratuvarın biyogüvenlik seviyesi, iklimlendirme koşulları (havalandırma, sıcaklık, nem), aydınlatma özellikleri, gece/gündüz döngüsü, gürültü seviyesi, laboratuvar trafiği ve personellerin/araştırmacıların niteliğidir.

Mikroçevre koşulları: Hayvanların beslenme şekli, yemlerin içeriği, suyun niteliği, altlık materyali ve değişimi, kafes zenginleştirme malzemesi, kafesteki hayvan sayısı ve hayvanların bireysel özellikleridir.

Hayvanlara ait özellikler: Tür, soy, altsoy, yaş, cinsiyet, mikrobiyolojik konumu, genetik faktörler, jenerasyon sayısı ve mikrobiyota alt başlıkları araştırmaların varyasyon kaynakları olduğu için, araştırmalarda detaylı olarak belirtilmelidir¹³ (şekil 1).



şekil 1:

Laboratuvar hayvanları ile ilgili çalışmalar için dikkate alınması ve vurgulanması gereken temel unsurlar. Deney hayvanları araştırmaları planlarken ve çalışmaları yayına gönderirken göz önünde bulundurulması gereken birkaç önemli kriteri gösterir.

Standardizasyonu Etkileyen Varyasyonların Önemi

Deneyler arasında farklı bulguların ortaya çıkması deney içi varyasyonun önemini ortaya koymaktadır¹⁵. "Tekrarlanabilirlik", karşılaştırmalı olarak, aynı araştırma sorusunda benzer sonuçlara varmak için, örneğin farklı bir zamanda ve/veya farklı bir laboratuvarında, sonuçlarının tekrarlanmasıyla ilgilidir^{10,16}. Son zamanlardaki ortaya konulan fikirler tekrarlanabilirliği üç temel kategoride ele almaktadır; yöntem, sonuç ve yapılan yorumların tekrarlanabilirliği kavramları bu bağlamda ayrı ayrı incelenmesi gereken terimlerdir¹⁷. Bu terimlerin var olmasının en önemli amacı, tekrarlanabilirliğin istatistiksel olarak genellenabilir olmasıdır. Bu sayede bilimsel genelleştirme sağlanabilmektedir¹⁸. Örneğin birbirinden bağımsız üç farklı laboratuvarlarda, farklı cinsiyetlerdeki sekiz fare altsoyunun üzerinde aynı malzemeler ve test prosedürleri uygulanmış olmasına rağmen, bu fareler arasında davranış farklılıklarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yazarlar, laboratuvarların ortamındaki küçük farklılıkların, genotipin davranış üzerindeki etkileri sebebiyle kendine özgü sonuçlara yol açtığı sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda bu farklılıkların araştırmacılar arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını da ileri sürmüşlerdir¹⁹. Başka bir çalışmada ise araştırmacılar, farklı laboratuvarlarda aynı zamanda ve aynı laboratuvarında birkaç hafta arayla farklı zaman dilimlerinde standartlaştırılmış bir deney tasarımı uygulamışlardır. Farklı laboratuvarlarda yapılan deneylerin sonuçlarının tekrarlanabilirliği düşük iken, aynı laboratuvarında farklı zaman periyodunda yaptıkları standart deneylerde ise tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu saptamışlardır¹⁶. Deneylerde uygulanan homojenizasyon/heterojenizasyon koşulları deneyler arası varyasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu koşullar çalışma sonuçlarını etkileyerek, bilimsel çıktılarda tekrarlanabilirliği azaltır. Sonuç olarak deney içi varyasyonların oluşması deneyler arası varyasyonlara neden olur.

Standardizasyonda Homojenizasyon (Benzerlik) /Heterojenizasyon (Farklılık) Kavramları

Homojenizasyon (benzerlik), in vivo araştırmalarda, hayvan özelliklerinin (genotip, fenotip, davranış gibi) ve çevre koşullarının (barınma, test vb.) birörnek olmasını ifade eder. Homojenizasyon teknik tekrarların ölçüm hatasını azaltmak ve dolayısıyla çalışma sonuçlarının hem iç hem de dış geçerliliğini geliştirmek için etkili bir önlemdir. Homojenizasyon ile araştırmaların standardizasyonunun sağlandığı ve varyasyon kaynaklarının en aza indirildiği düşünülmektedir. Böylelikle hayvan sayısının azaltılmasına da olanak sağlamaktadır¹⁰. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise deney hayvanları araştırmalarında heterojenizasyon (farklılık) ile

çalışmaların zenginleştirilebileceği ifade edilmektedir. Böylelikle deney hayvanları araştırmalarının kontrollü heterojenizasyonu (sistemik heterojenizasyon) ile deneylerin tekrarlanabilirliğini azaltabileceği fikri de öne sürülmüştür¹⁵. Bu görüşe rağmen hem genetik hem de çevresel faktörler de dahil edilerek sistemik heterojenizasyon çalışma tasarımlarının deney içi karmaşıklığı arttırdığı bilinmektedir. Bundan dolayı analiz yöntemlerinin daha karmaşık hale geleceği düşüncesi de ifade edilmiştir. Ayrıca örneklem boyutunun ve maliyet girdilerinin artması ile birçok bilinmeyenle karşı karşıya kalan araştırmaların, sistemik heterojenizasyonun araştırma teşvikini azaltacağı düşünülmektedir^{8,12}. 2010 yılında Richter ve arkadaşlarının sistemik heterojenizasyon ile ilgili ortaya koyduğu sonuçların geçerliliği⁸; 2013 yılında Jonker RM ve arkadaşları tarafından araştırılmış, ancak homojenizasyon ve heterojenizasyon arasında tekrarlanabilirlik açısından saptanabilir bir fark olmadığını göstermişlerdir. Tekrarlanabilirlik için heterojenizasyonun faydalarını doğrulayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir²⁰. Deneysel tasarımlarda heterojenizasyona dikkat edildiğinde fenotipik varyasyonun daha fazla olduğu ve çalışma sonuçlarının güvenilirliğinin daha düşük olduğu ifade edilmektedir²¹.

Standardizasyonda Barındırmanın Önemi

Deney hayvanları araştırmalarının standardizasyonu için çevresel faktörler oldukça önemli olup, laboratuvar hayvanları tesis tasarımına ve işleyişine dikkat edilmesi gerekir. Her laboratuvar hayvanın normal gelişim ve davranışlar sergileyebilmesi için doğal ortama en yakın laboratuvar koşullarında barındırılması gerekir. Laboratuvarlar, hayvanların doğal ortamlara uyum sağlayabilmesi açısından türe özgü mikro ve makro çevre standartları, mevzuat talimatlarına ve rehberlere göre düzenlenir^{22,23}. Laboratuvar hayvanlarında sosyal etkileşimi ve lokomotor (fiziksel-nörolojik) aktiviteyi artırmak için kafesin içerisine zenginleştirilmiş nesnelere (tırmanma ve tünel açma düzenekleri gibi) konmaktadır. Çevresel zenginleştirme deneysel bir değişken olup, uygun tanımlamanın yapılmasını gerektirir²⁴. Bunun yanı sıra hayvanların beslenme şekilleri de hayvanların fizyolojik ihtiyaçları karşılayacak şekilde besin içeriği türe özgü yemlerle *ad-libitum* olarak yapılır. Laboratuvar hayvanlarının refah düzeylerinin yüksek olması için, gerek tesis mimarisi gerekse iş akışları açısından mevzuatlarda/rehberlerde belirtildiği gibi düzenlenmelidir¹.

Standardizasyonda Mikrobiyolojik Konumun Yeri

Araştırmalarda kullanılacak hayvanların mikrobiyolojik konumları önemli olup, buna göre beslenme, bakım ve barınma koşullarının standardizasyonu sağlanır. Deney hayvanları araştırmalarında biyolojik ajanlar ve/veya toksinler ile

Deneyel Hayvan Araştırmalarında Standardizasyon

İlgili çalışmaların yürütülebilmesi için hayvan biyogüvenlik laboratuvarları (*animal biosafety level-ABSL*) kullanılır. ABSL; standart mikrobiyolojik uygulamalar, özel uygulamalar, güvenlik ekipmanları, havalandırma ve basınç farkları göz önünde bulundurularak belirlenen seviyeye uygun olarak tasarlanır. alışan, evre ve toplum sağlığı yönünden biyolojik ajanların risk değerlendirmesine göre ABSL'de biyogüvenlik seviyeleri belirlenir. Bu laboratuvarlar ABSL-1/2/3/4 olarak dört farklı seviyede sınıflandırılmaktadır. Fiziksel bariyerler laboratuvarın seviyesine göre düzenlenir. Laboratuvarların gereken bölümlerinde zorunlu akreditasyon koşulları (laboratuvar işleyişi) ilgili mevzuat ve rehberler işığında ABSL seviyesine uygun şekilde sağlanır^{1,22,23,25}. Böylece mikrobiyolojik açıdan tanımlanmış laboratuvar hayvanları üretilebilir/kullanılabilir. Hiçbir mikroorganizma taşımayan aksenik (*germfree*), patojenlerden ari (gnotobiyotik), özel patojenlerden arındırılmış (*specific pathogen free- SPF*) hayvanlar mikrobiyolojik tanımlanmış hayvanlara rnektir^{1,23,25,26}. Özel olarak üretilen bu hayvanların mikrobiyolojik konumu ile hastalıklarının (viral, bakteriyel, paraziter) kontrolleri ulusal ve uluslararası standartlarda belirlenen akredite laboratuvarlarda düzenli olarak test edilir. SPF, *germfree* gibi hayvanlara bu özellikleri tanımlayabilmek için, rutin mikrobiyolojik testlerle doğrulamış olmalıdır. Bu hayvanların bakım ve barındırma koşulları ABSL seviyesine göre uygun şekilde sürdürülmesi gerekir^{1,22,23,25-28}.

Standardizasyon ve Hayvanların Genetiği

Deneyde kullanılacak hayvanların genetik özelliği çalışmanın amacına göre belirlenmektedir^{6,29}. Çalışmalarda standardizasyon sağlanması amacıyla hayvanlardaki genetik farklılıkların en aza indirilmesi gerekir. Genetik olarak birörnek hayvanlar kullanılarak genetik standardizasyon sağlanması amalanır³⁰. Genetik çeşitliliğin sınırlandırması için uzak akrabalı yetiştiricilik (*randombred/outbred*) yerine, neredeyse genetik olarak aynı olan yakın akrabalı yetiştiricilik (*inbred*) yapılır. Yakın akraba yetiştiriciliği birörnek, transgenik, klonlanmış gibi laboratuvar hayvanlarının retilimiyle yapılır. Uzak akraba yetiştiriciliği ise genetik varyasyona sahip laboratuvar hayvanları ile gerçekleştirilir. Özellikle yakın akraba yetiştiriciliğinde yetiştirme depresyonu (reme depresyonu, anomaliler) gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır⁵⁻⁷. Genetik standardizasyonu sağlanmış laboratuvar hayvanlarının gen-evre arasında etkileşimleri de göz önünde tutulması gerekir. Laboratuvar hayvanlarındaki gen ve evre arasındaki etkiler davranış ve fizyolojik yanıtlarda farklılık gösterebilir, bu durum çalışma sonuçlarında varyasyonlara neden olur^{6,31}.

Standardizasyon ve Verilerin Sunumu

Deney hayvanları araştırma verilerinin sunumu raporlar ile yapılır. Araştırma veri sunumunun daha iyi olması için raporların da standardizasyonu olmaktadır. Bu amaçla bir grup araştırmacı tarafından rehber niteliğinde makale yayımlanmıştır (*The ARRIVE*). Raporlarda deneylerde kullanılan yöntemler ve sonuçlar belirtilir. Araştırmaların güvenilir ve tekrarlanabilir olması için, raporların şeffaf ve tanımlayıcı olması gerekir. Örneklem büyüklüğü, çalışmanın başında deneyel tasarımda hesaplanarak, uygun istatistiksel yöntem kullanılarak belirlenir. Verilerin değerlendirilmesinde çalışmaya dahil edilecek veya çalışma dışı bırakılacak parametreler planlanarak çalışmaya başlanır. Hayvanlar çeşitli deney gruplarına randomize (rastgele) olarak ayrılır ve randomizasyon yöntemi belirtilir. Veriler randomize toplanarak değerlendirilir ve dışlanma kriterleri ile raporlanır. Deneyel prosedürler kr çalışılarak yürütülür ve sonuçlar kr değerlendirilir. Çalışma esnasında çıkan sorunlar veya elde edilemeyen veriler raporlanır^{3,32-35}.

The ARRIVE rehberine göre raporların standardizasyonu şu şekilde olmalıdır:

Başlık: Makalenin içeriği yalın bir dille kısaca tanımlanır.

zet: Literatürün sistematik zeti olup; araştırmanın hedefleri belirtilir, kullanılan hayvanın türü/ alt soyu, temel yöntemler, temel bulgular ve çalışmanın sonuçları/çıkarımı ifade edilir.

Giriş:

Literatür İçeriği: Çalışmanın nedenlerini anlamak, deneyel yaklaşımı açıklamak için yeterli bilimsel araştırmaların (nceki çalışmalara ilişkin referanslar) ortaya konulması. Kullanılan hayvan türlerinin/ modelin bilimsel hedeflere uygunluğu ve çalışmanın insan biyolojisi ile ilişisinin açıklanması.

Amaç ve Hedefler: Çalışmanın birincil ve ikincil amaçlarını veya test edilen belirli hipotezlerin açıkça tanımlanması.

Yöntemler:

Etik Onay Belgeleri: Araştırmayı kapsayan etik izinler, hayvanların bakımı ve kullanımına ilişkin ulusal veya kurumsal yönergeler belirtilir.

Deneyel Tasarım: Her deney için, aşağıdaki bilgileri içeren kısa ayrıntılar verilir:

- Deney ve kontrol gruplarının sayısı ve tanımları.
- Hayvanların randomizasyon şekli ve uygulanan prosedürler.
- Deneyel birim (rn. tek bir hayvan, hayvan grubu veya kafesi).
- Zaman izelgesi veya akış şeması ile çalışma tasarımılarının nasıl gerçekleştirildiği.

Deneysel Prosedürler: Deney ve kontrol grupları için gerçekleştirilen tüm prosedürlerin ayrıntılarının belirtilmesi gerekir:

- Prosedürün nasıl uygulandığı; ilaç formülasyonu ve dozu, uygulama yeri ve yolu, anestezi ve analjezi, cerrahi prosedür, ötenazi yöntemi. Kullanılan özel ekipmanların ve ajanların tedarikçi ayrıntıları belirtilir.
- Prosedürlerin hangi zaman aralığında yapıldığı belirtilir (gün/saat/dönem).
- Prosedürlerin nerede uygulandığı ifade edilir (kafes, laboratuvar).
- Prosedürlerin neden uygulandığı belirtilir (spesifik madde seçiminin gerekçesi, ilaç dozu ve uygulama).

Laboratuvar Hayvanları: Tür, soy, altsoy, cinsiyet, ortalama yaş ve ortalama ağırlık detayları belirtilir. Hayvanların kaynağı, uluslararası altsoy terminolojisi, genetik modifikasyon durumu (nakavt veya transgenik gibi), genotip, sağlık/bağışıklık durumu, önceki prosedürler vb. gibi bilgiler belirtilir.

Bakım ve Barındırma Koşulları:

- Laboratuvar hayvanlarının barınma özellikleri (tesis tipi, mikrobiyolojik konumu, kafes veya barınma tipi, altlık malzemesi, kafeslerdeki hayvan sayısı),
- Barınma koşulları (üreme programı, aydınlık/karanlık döngüsü, sıcaklık, yem türü, yem ve suya erişim, çevresel zenginleştirme),
- Deney öncesinde, sırasında veya sonrasında gerçekleştirilen refahla ilgili değerlendirmeler ve prosedürler detaylı olarak belirtilir.

Örneklem Boyutu: Her deneyde kullanılan toplam hayvan sayısı ve her deney grubundaki hayvan sayısı, kullanılan herhangi bir örneklem boyutu hesaplamasının ayrıntıları (güç analizi gibi), her deneyin bağımsız tekrarlarının sayısı belirtilir.

Hayvanların Deney Gruplarına Atanması: Deney gruplarının randomizasyonu veya yapıldıysa eşleştirmenin nasıl yapıldığı belirtilir.

Deney Sonuçları: Değerlendirilen birincil ve ikincil deney sonuçları açıkça tanımlanır.

İstatistiksel Yöntemler: Her analiz için kullanılan istatistiksel yöntemlerin ayrıntıları, her veri için analiz birimi (tek hayvan, hayvan grubu vb.), verilerin istatistiksel analiz varsayımlarını karşılayıp karşılamadığını değerlendirmek için kullanılan yöntemler belirtilir.

Sonuçlar:

Kayıt edilen Veriler: Her deney grubu için, tedavi veya test öncesinde hayvanların ilgili özellikleri ve sağlık durumu tablo halinde belirtilir.

Analiz Edilen Veriler: Analize dahil edilen her gruptaki hayvan sayısı belirtilir. Analize herhangi bir hayvan veya veri dahil edilmemişse nedeni yazılır.

Sonuçlar: Gerçekleştirilen her analiz için sonuçlar ayrı ayrı raporlanır. Standart hata, standart sapma veya güven aralığı detayları belirtilir.

Çalışma Sınırlılıkları: Her deney grubundaki tüm önemli olumsuz olguların ayrıntıları verilir. Olumsuz olayları azaltmak için deney protokollerinde yapılan değişiklikler açıklanır.

Tartışma:

Yorum/bilimsel çıkarımlar:

- Çalışmanın amaçları, hipotezleri, literatürdeki diğer ilgili çalışmalar dikkate alınarak sonuçlar yorumlanır.
- Olası yanlılık kaynakları, hayvan modelinin herhangi bir sınırlaması ve sonuçlarla ilişkili belirsizlik varsa belirtilip, çalışma sınırlamaları hakkında yorum yapılır.
- 3R kuralının mevcut deneyin yöntemi ve sonuçları ile ilişkisinin ortaya konması, tartışılması.

Genellenebilirlik: Çalışmanın bulgularının, insan biyolojisi ile, diğer türlerde veya sistemlerde genellenebilirliğe uygun olup olmadığı ve nasıl olduğu hakkında yorum yapılır.

Finansman: Çalışmanın destek kaynakları (numarası ile) ve destek verenin/verenlerin çalışmadaki rolleri belirtilerek açıklanır.

Standardizasyon ve Eğitim

Deney hayvanları araştırmalarının standardizasyonu sağlamak, yalnızca hayvanlara, yöntemlere, tesislere özgü standart kriterlerin gerçekleştirilmesi olmayıp, bu alanla ilgili farklı hiyerarşik düzende çalışan tüm kişilerin eğitimlerinin standardizasyonu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu alanda çalışan laboratuvar hayvanları tesis yöneticileri, veteriner hekimler, araştırmacılar, teknik personeller gibi profesyonellerin seviyesine uygun şekilde eğitim programları bulunmaktadır³⁶. Ulusal ve uluslararası kuruluşlar eğitim programlarının düzenlenmesinde farklı kapsamlarda ve farklı seviyelerde eğitimler vermektedir. Bu alanda eğitim sağlayıcıları daha çok üniversiteler, enstitüler, birlikler, dernekler, konseyler, araştırma kuruluşları gibi kurumlar yer almaktadır. Bu eğitim programlarından yararlanan kişilere verilen eğitimin esas amaçları; hayvanların refah seviyesinin artırılması, deney hayvanları araştırmalarında çalışacak kişilerin ilgili alanda yetkin olması, araştırma sonuçlarının güvenilirliğini arttırmaktır. Sağlık profesyonellerine verilen eğitim ile deney hayvanları araştırmalarındaki sorumluluklarının farkındalığının artması ve sonucunda tekrarlanabilir standart deney hayvanları araştırmaları elde edilir^{22,37-40}.

Sonuç

Sonuç olarak deney hayvanları araştırmalarının standardizasyonunda; genetik, mikrobiyolojik konum, beslenme, barınma, eğitim, verilerin raporlanması (kralışma, randomizasyon, tekraredilebilirlik, örneklem büyüklüğü ve cinsiyet) gibi parametreler önemli yer alır. Dolayısıyla deney hayvanları araştırmalarında standardizasyon tek bir alanda değil, birçok varyasyonu ve kaynaklarını göz önünde bulundurulacak araştırmaların planlanması, yürütülmesi, nihai sonuçlara ulaşılması ve yorumlanması gerekmektedir. Böylelikle bu parametrelerin Őeffaf bir Şekilde tüm protokollerle ortaya konması ile bilimsel anlamlılık ve güvenilirlik sağlanacaktır. Bu sayede araştırmalara özgü bilimsel iddiaların ve kanıtların doğruluğu arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamaya ve araştırma çıktılarının genelleştirebilirliğini ortaya koymaya, uygulanabilirliğini arttırmaya doğru ilerleme sağlanabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Makalemiz geleneksel derleme olup, etik kurul değerlendirmesine gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

ıkar atışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar atışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. National Research Council (US) Committee. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8. Baskı. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21595115.
2. Laboratory vs. Experimental Animals – CroLASA [Internet]. 2022 [Erişim tarihi: 3 Ekim 2022]. <https://www.crolasa.com/en/laboratorijske-zivotinje/>
3. Sert NP du, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. PLOS Biol. Public Library of Science. 2020;18(7): e3000411.
4. Russell WMS, Burch RL. The Principles of Humane Experimental Technique. 1. Baskı. İngiltere: Methuen Publishing Ltd.; 1959.
5. Poyraz . Laboratuvar Hayvanları Bilimi. 1. Baskı. Ankara: Kardelen Ofset.; 2000. p. 21–40.
6. Enriquez J, Mims BMD, Trasti S, Furr KL, Grisham MB. Genomic, microbial and environmental standardization in animal experimentation limiting immunological discovery. BMC Immunol. 2020; 21:50. PMID: PMC7464063.
7. Van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC, eds. İde T, çeviri editr. Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri. 1. Baskı. Ankara: zkan Matbaacılık Ltd. ŐTİ.; 2003.
8. Richter SH, Garner JP, Auer C, Kunert J, Wrbel H. Systematic variation improves reproducibility of animal experiments. Nat Methods. 2010;7(3):167–168.
9. Van der Staay FJ, Arndt SS, Nordquist RE. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. Behav Brain Funct. 2009;5(1):11.
10. Kafkafi N, Agassi J, Chesler EJ, Crabbe JC, Crusio WE, Eilam D, et al. Reproducibility and replicability of rodent phenotyping in preclinical studies. Neurosci Biobehav Rev. 2018; 87:218–232. PMID: PMC6071910.
11. Paylor R. Questioning standardization in science. Nat Methods. 2009; 6(4):253–254.
12. Voelkl B, Altman NS, Forsman A, Forstmeier W, Gurevitch J, Jaric I, et al. Reproducibility of animal research in light of biological variation. Nat Rev Neurosci. 2020; 21(7):384–393.
13. Omary MB, Cohen DE, El-Omar EM, Jalan R, Low MJ, Nathanson MH, et al. Not all mice are the same: Standardization of animal research data presentation. Hepatology. 2016;63(6):1752–1754.
14. Fontoura-Andrade JL, Amorim RFB de, Sousa JB de. Improving reproducibility and external validity. The role of standardization and data reporting of laboratory rat husbandry and housing. Acta Cir Bras. 2017; 32(3):251–262. PMID: 28403350.
15. Richter SH, Garner JP, Wrbel H. Environmental standardization: cure or cause of poor reproducibility in animal experiments? Nat Methods. 2009; 6(4):257–261.
16. Von Kortzfleisch VT, Karp NA, Palme R, Kaiser S, Sachser N, Richter SH. Improving reproducibility in animal research by splitting the study population into several ‘mini-experiments.’ Sci Rep. 2020;10(1):1-16.
17. Goodman SN, Fanelli D, Ioannidis JPA. What does research reproducibility mean? Sci Transl Med. American Association for the Advancement of Science; 2016; 8(341):341ps12-341ps12.
18. Kenett RS, Shmueli G. Clarifying the terminology that describes scientific reproducibility. Nat Methods. 2015; 12(8):699–699.
19. Wahlsten D, Metten P, Phillips TJ, Boehm II SL, Burkhart-Kasch S, Dorow J, et al. Different data from different labs: Lessons from studies of gene–environment interaction. J Neurobiol. 2003; 54(1):283–311.
20. Jonker RM, Guenther A, Engqvist L, Schmoll T. Does systematic variation improve the reproducibility of animal experiments?. Nat Methods. 2013; 10(5):373–373.
21. Festing MFW. Refinement and reduction through the control of variation. Altern Lab Anim ATLA. 2004; 32 Suppl 1A:259–263. PMID: 23577470.
22. Directive 2010/63/EU Of The European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals used for Scientific Purposes. Official Journal of European Union. EU (2010).
23. DeneySEL ve diğer bilimsel amalar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmelik. Resm Gazete, Sayı: 28141 (13 Aralık 2011).
24. Burke DA, Magnuson DS, Nunn CD, Fentress KG, Wilson ML, Shum-Siu AH, et al. Use of Environmentally Enriched Housing for Rats with Spinal Cord Injury: The Need for Standardization. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2007;46(2):34–41.
25. Design Requirements Manual (DRM): Biomedical and animal research facilities design policies and guidelines. The National Institutes of Health. 2016 [Erişim tarihi: 5 Ekim 2022]. <https://orf.od.nih.gov/TechnicalResources/Pages/DesignRequirementsManual2016.aspx>
26. Barnard DE, Lewis SM, Teter BB, Thigpen JE. Open- and Closed-Formula Laboratory Animal Diets and Their Importance to Research. J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS. 2009; 48(6):709–713. PMID: PMC2786923

27. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. Council of Europe, ETS No. 123. (2006).
28. Genç B. Laboratuvar Hayvanı Diyetleri ve Hayvan Besleme Bilimindeki Yeri. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Derg.* 2017;57(2):105–111.
29. Griesemer JR, Gerson EM. Of Mice and Men and Low Unit Cost. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* Elsevier; 2006;37(2):363–372.
30. Lewejohann L, Zipser B, Sachser N. “Personality” in laboratory mice used for biomedical research: A way of understanding variability?. *Dev Psychobiol.* 2011;53(6):624–630.
31. Valdar W, Solberg LC, Gauguier D, Cookson WO, Rawlins JNP, Mott R, et al. Genetic and Environmental Effects on Complex Traits in Mice. *Genetics.* 2006;174(2):959–984.
32. Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol.* 2010;160(7):1577–1579.
33. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2010; 1(2):94-99. PMID: PMC2893951.
34. Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O’Collins V, et al. Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies?. *PLOS Med.* 2010;7(3): e1000245.
35. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW, et al. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature.* 2012; 490(7419):187–191. PMID: PMC3511845.
36. Pritt S, Duffee N. Training Strategies for Animal Care Technicians and Veterinary Technical Staff. *ILAR J.* 2007;48(2):109–119.
37. Begley CG, Ioannidis JPA. Reproducibility in Science. *Circ Res.* 2015; 116(1):116–126.
38. Kennedy BW, Froeschl K. Education and Training. Weichbrod RH, Thompson GAH, Norton JN, editörler. *Management of Animal Care and Use Programs in Research, Education, and Testing.* 2. Baskı. Amerika, Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2018. p.221-265. PMID: 29787224.
39. Duffee N, Nevalainen T, Hau J. Education and training. In *Handbook of Laboratory Animal Science.* 4. Baskı. Amerika, Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2021. p. 937-948.
40. Collins FS, Tabak LA. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature.* 2014; 505(7485):612–613.

DERLEME

İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları

Nursel HASANOĞLU AKBULUT¹, Gonca TOPAL¹, Özhan EYİĞÖR²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

İnme, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Memeli merkezi sinir sistemindeki (MSS) en yaygın glial hücre grubunu oluşturan astrositlerin inmenin akut ve kronik evresindeki patofizyolojilerinin araştırılması önemlidir. Hastalık ve beyin hasarlarını takiben görülen patolojik durumlarda astrositler reaktif forma dönüşürler. İskemik hasar sonrası Glutasyon (GSH) salgılayarak oksidatif stres hasarını hafiflettikleri, nörotrofik faktörler salgılayarak nöron gelişimi ve sağ kalımına katkıda buldukları, serebral ödemin düzenlenmesinde rolleri olduğu ve eritropoietin salgılayarak anjiyogeneze katkı sağladığı ve nöronal apoptozu inhibe ettiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak tüm bunların yanı sıra, iskemi sonrası eksitotoksisiteyi indükleyerek ve inflammatuar faktörlerin aşırı salınımına yol açarak nöronal ölüme yol açtığı ve kan-beyin bariyeri (KBB)'nin geçirgenliğini attığı gösterilmiştir. İskemik hasar sonrası oluşan glial skarın akut dönemde doku hasarının yayılmasını önleyerek sağlıklı dokudaki homeostazi sağladığı ancak kronik dönemde akson büyümesine engel olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden reaktif astrositlerin işlevleri tartışmalıdır. Genetik olarak reaktif astrositlerin nörotoksik (A1) ve nöroprotektif (A2) iki polarizasyon durumuna dönüşüm geçirebileceği bulunmuştur. Farklı astrosit tipleri nörolojik hastalıklar için etkili tedavi yaklaşımlarının keşfedilmesine yardımcı olacaktır. Bu derlemede; iskemik beyin hasarına bağlı olarak oluşan inmede reaktif astrositlerin fonksiyonlarına ve bu süreçte astrositlerin fizyolojik ve histomorfolojik değişimlerine yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnme. Astrosit. Kan-beyin bariyeri. Serebral ödem. Oksidatif stres.

Functions of Reactive Astrocytes in Ischemic Brain Injury

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death worldwide. It is important to investigate the pathophysiology of astrocytes, which constitute the most common glial cell group in the mammalian central nervous system (CNS), in the acute and chronic stages of stroke. In pathological conditions following disease and brain damage, astrocytes transform into reactive form. It has been proven by studies that they alleviate oxidative stress damage by releasing GSH (Glutathione) after ischemic injury, contribute to neuron development and survival by secreting neurotrophic factors, have a role in the regulation of cerebral edema, and contribute to angiogenesis by secreting erythropoietin and inhibit neuronal apoptosis. However, besides all these, it has been shown that it causes neuronal death and increases the permeability of the BBB by inducing excitotoxicity after ischemia and causing excessive release of inflammatory factors. There are studies showing that the glial scar formed after ischemic injury provides homeostasis in healthy tissue by preventing the spread of tissue damage in the acute period, but prevents axon growth in the chronic period. Therefore, the functions of reactive astrocytes are controversial. It has been found that genetically reactive astrocytes can undergo transformation into two polarization states, neurotoxic (A1) and neuroprotective (A2). Different types of astrocytes will help discover effective treatment approaches for neurological diseases. In this review; the functions of reactive astrocytes in stroke caused by ischemic brain injury the physiological and histomorphological changes of astrocytes in this process are included.

Keywords: Stroke astrocyte. Blood-brain barrier. Cerebral edema. Oxidative stress.

Geliş Tarihi: 07.Mart.2023

Kabul Tarihi: 25.Mayıs.2023

Dr. Özhan EYİĞÖR

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

Tel: 0 224 295 40 65

E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

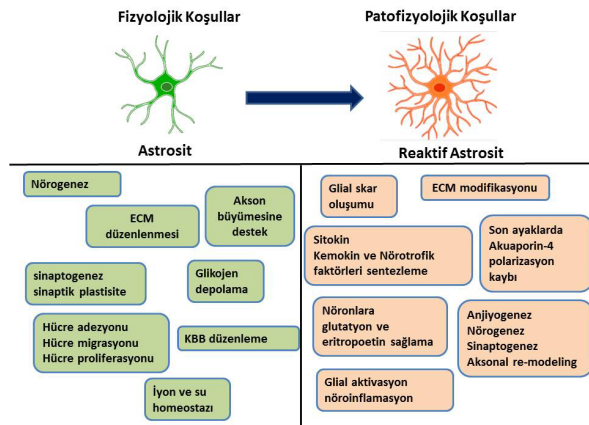
Nursel HASANOĞLU AKBULUT: 0000-0001-5704-5793

Gonca TOPAL: 0000-0003-0426-2684

Özhan EYİĞÖR: 0000-0003-3463-7483

Beyne giden kan akışının kesintiye uğramasıyla ve kalıcı hasarların ortaya çıkmasıyla sonuçlanan iskemik inme en yaygın inme türüdür. Bu yüzden inmenin oluşum ve tedavi mekanizmasının keşfi önemlidir^{1,2}. İskemik inmede astrositlerin rolü üzerine birçok çalışma literatürde mevcuttur. Astrositler, memeli merkezi sinir sistemindeki (MSS) hücrelerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Beyin gelişimi, fizyolojisi ve patolojisi için hayati fonksiyonları olan glial hücrelerdir³. Travma, enfeksiyon, nörodejenerasyon ve iskemi gibi patolojik beyin hasarlarını takiben, astrositler reaktif astrosit denilen dinamik dönüşüm gerçekleştirirler⁴. Çok sayıda astrosit inmeden sonra hayatta kalır ve iskemik inmeye yanıt olarak düzenleyici etki göstermektedirler. Bu nedenle

astrositler iskemik inme tedavisinde anahtar rol oynamaktadır^{5,6}. Astrositlerin hem sağlıklı hem de hasarlı beyinde birçok önemli fonksiyonu yerine getirdikleri bilinmektedir. MSS' de iyon ve pH homeostazını koruma, glikoz kaynağı, antioksidan etki, salgıladıkları nörotrofik faktörler, kemokinler, sitokinler ile sinaptik aktiviteyi sağlama ve kan-beyin bariyeri (KBB) oluşumunu ve işlevini desteklemek gibi fonksiyonları mevcuttur⁷⁻⁹ (Şekil 1). Ancak uzun zamandır reaktif astrositlerin zararlı mı yoksa faydalı mı olduğu tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki etkisinin olduğu gösterilmiştir³. Çünkü astrositler gelişim evrelerine, işlevlerine, fonksiyonlarına ve morfolojilerine bağlı olarak heterojendir¹⁰. Daha önce yapılan çalışmalarda; reaktif astrositlerin histomorfolojilerinde¹¹ ve gen ifadesinde çeşitli değişiklikler olduğu ortaya koyulmuştur¹². Son zamanlarda genetik sınıflandırmaya dayalı olarak zararlı A1 ve koruyucu A2 tipleri olarak iki tür reaktif astrosit olduğu bildirilmiştir¹³.



Şekil 1.

Fizyolojik ve patofizyolojik koşullar sırasında astrositlerin çeşitli fonksiyonları

İskemik İnme

İnme; yüksek insidans, yüksek sakatlık ve yüksek ölüm oranı ile karakterizedir. İskemik ve hemorajik olarak iki kategoriye ayrılır. İskemik inme, dünya çapında ölüm ve sakatlık durumlarının önde gelen nedenlerinden biridir¹⁴. Her yıl 5,8 milyon kişi inmeden hayatını kaybetmektedir¹⁵. Beyne giden bir arterin tıkanması sonucu oluşan iskemik inme, tüm inmelerin yaklaşık %87'sini oluşturan inmenin en yaygın şeklidir. Bir dizi hücrel ve moleküler ilişkili olaylarla aniden kan akışının kesilmesi ve ardından gerçekleşen reperfüzyon, iskemik hasarın ana nedenleridir. Serebral iskemiden etkilenen beyin bölgesinde iskemik kor ve penumbra olarak iki bölge tanımlanır. İskemik kor bölgesindeki azalan kan akışı ile birlikte yetersiz adenosin trifosfat (ATP) kaynağı beyin hasarına ve birçok hücrenin ölümüne neden olur^{16,17}. İskemiden birkaç saat sonra kan akışı tekrar

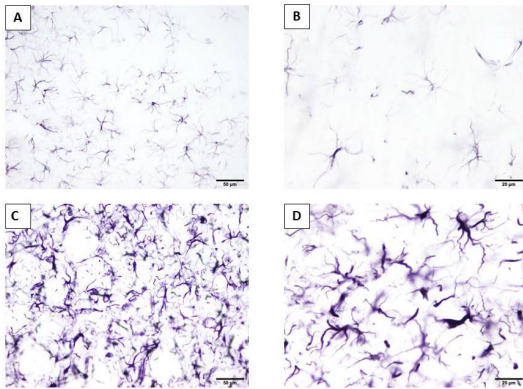
gerçekleşmezse, ölüm bölgesi yavaş yavaş penumbra alanına yayılır¹⁸. Penumbra bölgesinde bulunan ve iyileşme potansiyeli olan hücreler kan akımı tekrar sağlandığında fonksiyonlarını geri kazanabilirler¹⁹. Akut dönemde nekroza uğrayan sinir hücreleri için yapılabilecek pek bir müdahale olmadığından esas olarak kurtarılabilecek hücre grubu penumbra bölgesinde bulunan ve müdahale edilmediği takdirde nekroza giden sinir hücreleridir. İskeminin tedavisinde halen trombolizis yöntemi hâkimdir. Hala çoğu hastanın tedavisinde etkin bir yöntem yoktur. Umut verici klinik öncesi çalışmalara rağmen, klinik olarak onaylanmış nöroprotektif tedaviler halen eksiktir. Bu nedenle, iskemik inme tedavi stratejisi ile ilgili araştırmalar küresel olarak güncel bir konudur. Çoğu çalışma iskemi sonrası nöronlara odaklanırken, kan-beyin bariyerinin, beyin homeostazının düzenlenmesini sağlayan, serebral kan akışını kontrol eden ve nöroprotektif faktörlerin salgılanmasından sorumlu astrositler üzerine odaklanmak gerekir. Ortaya çıkan veriler, astrosit aktivasyonunun, iskemik inmeyi takiben hem yararlı hem de zararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Reaktif astrositler nöroproteksiyon sağlar ve nörorestorasyona katkıda bulunur, aynı zamanda inflamatuvar modülatörleri salgılayarak iskemik lezyonun şiddetlenmesine yol açarlar²⁰. Bu nedenle iskemik inmede reaktif astrositlerin rollerinin anlaşılması yeni tedavi stratejilerini geliştirmeye yardımcı olacaktır. Tübitak 1001 (118S391) projesi kapsamında laboratuvarımızda yakın zamanda yapılan çalışmada, Arı Sütünün ve içeriğinde bulunan 10-HDA maddesinin deneysel inme modeli oluşturulan hayvanlarda iskemik inme hasarı sonrasında olan astrogliozisi indüklediği belirlendi²¹. Astrogliozis alanlarında gruplar arası optik dansite farkının tedavi gruplarında daha yoğun olduğu istatistiksel olarak gösterildi²². Reaktif astrosit artışının, iskemi sonrası doku iyileşmesi sürecinde olumlu etkiler gösterebileceği değerlendirildi.

İskemiden Sonra Astrositlerdeki Değişimler

Astrositler, memeli beyindeki en yaygın ve aynı zamanda en büyük glial hücre türüdür. Beyindeki astrosit sayısı nöronların yaklaşık olarak 5 katıdır. MSS'de bilgi iletmek ve homeostazı sürdürmekte görevlidirler²³. Astrosit aktivasyon ya da diğer adıyla astrogliozis dinlenme fazından, reaktif faza geçişteki fenotopik değişimler olarak tanımlanır. Reaktif astrositlerdeki değişimler, morfolojik olarak hiperplazi²⁴ ve şişlik^{25,26} fizyolojik olarak ise GFAP, S100beta²⁷ ve vimentin gibi ilişkili proteinlerin artmasını kapsar. Bununla birlikte, beyin hasarı olan hastaların serumunda erken zamanda GFAP belirlenmiştir²⁹. Bu nedenle, GFAP reaktif astrositlerin güvenilir bir belirteci olarak kabul edilir³⁰. Buna örnek teşkil etmesi açısından, Şekil 2'de laboratuvarımızda yapılan iskemi modeli çalışmasında literatürle uyumlu şekilde GFAP işaretlenmesi ile immünohistokimyasal

İskemide Reaktif Astrositler

olarak belirlenen reaktif astrositler gösterilmektedir^{21,22}. GFAP'e ek olarak reaktif astrositlerin belirlenmesinde çeşitli markırlar kullanılmaktadır (Tablo I)³¹. Birçok sinir sistemi hastalığında (iskemik inme, nörotravma ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) astrositlerin morfolojisinde ve işlevinde karakteristik değişiklikler görülür. Bu durum hastalığın ilerleme ve iyileşme sürecini derinden etkiler. Yapılan birçok çalışmada, astrositlerin glial skar oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁵. Normal fizyolojik koşullar altında, astrositler tüm MSS'yi örtüşmeyen bir şekilde kaplar ve birçok astrosit tespit edilebilir düzeyde GFAP ifade etmez. Hasar meydana geldiğinde, GFAP ifadesi tespit edilebilir hale gelir ve astrositlerin hücre gövdeleri ve uzantıları hipertrofik hale gelir³². Ancak yine astrositlerin uzantıları birbirlerinden bağımsız ve örtüşmemektedir. Yaralanma ciddi olduğunda, GFAP ekspresyonu önemli ölçüde artar ve astrositlerin hücre gövdesi hipertroftiktir. Bu durumda çok sayıda çoğalma ve difüzyon, hücreler arasındaki çakışmaya yol açar. Son olarak, proliferen olan astrositler hasarlı bölge ve sağlıklı dokular arasında glial skar dokusu oluşturur, bu da hastalığın ilerlemesinde farklı roller oynayabilmektedir. Astrositik aktivasyonda görülen morfolojik değişimlere ek olarak astrositlerin hücre içi mekanizmaları da araştırılmaktadır. Birçok çalışma mikroglianın, bağışıklık sisteminin ilk bariyeri olduğunu, hasarı algılayan ve yanıt veren ilk hücreler olduğunu göstermiştir³³. Yapılan çalışmalarda Astrositlerin aktivasyonunun, mikrogliya tarafından salınan büyüme faktörü-alfa (TGF- α), interlökin-6 (IL-6), lösemi inhibitör faktörü (LIF) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁴⁻³⁷. Ek olarak, ölü nöronlar ve endotel hücreleri salgıladıkları sitokinlerle astrositlerin aktivasyonunu ve çoğalmasını düzenlemektedir.



Şekil 2.

Sham ve iskemi modeli gruplarında astrositlerde gözlenen morfolojik değişiklikler. Sham grubu (A-B) astrositlerde belirgin morfolojik değişikliklere neden olmazken, iskemi grubunda (D-C) astrosit gövdelerinde hipertrofi, uzantılarında sayıca artışla birlikte kalınlaşma gözlemlendi. A-C:40X, B-D:100X

Tablo I. Literatürde yaygın kullanılan reaktif astrosit markırları

İşaretleyici	Bilgi
CD109	Proinflamatuvar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir, LPS'den sonra düşük, MCAO'dan sonra yüksek ekspresyon gösterir.
CD14	Proinflamatuvar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir.
CD36	Proinflamatuvar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir.
GFAP	Nörodejenerasyon ve çoğu patolojik durumda ekspresyon artışı gösterir.
Nestin	MCAO veya inme ile astrosit aktivasyonundan sonra ekspresyon seviyeleri artar, ancak LPS'de artış göstermez.
S1P3	Nöroinflamasyonda astrositler tarafından aşırı eksprese edilir.
Vimentin	Hem MCAO hem de LPS'den sonra astrosit aktivasyonundan sonra artar.
C3	Nörodejeneratif hastalıkların seyrinde up-regüle edilir.
PTX3	İskemik inmeden sonra KBB bütünlüğünün astroglial desteğinden sorumludur; LPS'den sonra düşük, MCAO'dan sonra yüksek ekspresyon gösterir.
TN-C	İnmeye reaktif astrositlerin belirteçidir, MCAO'nun neden olduğu glial skar oluşumu ile ilişkilidir.

İskemik Beyin Hasarında Astrositlerin Rolü

Oksidatif Stres Üzerine Etkiler

Normal fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türleri (ROS) beyinde üretilir ve vücuttaki serbest radikal dengesini korumak için katalaz gibi serbest radikal temizleyiciler tarafından elimine edilir. Ancak, serebral iskemi gibi patolojik koşullarda reperfüzyon ROS üretimine yol açar³⁸. Bu durum ROS homeostazını bozar. Serbest radikallerin vücutta birikimine yol açarak oksidatif stres olarak adlandırılan doku ve hücre hasarına neden olur. ROS tehlikeli durumda vasküler endotel hücrelere ve sinire hasar verir. Sonuçta matris metalloproteinaz (MMP) sistemi aktive ederek ekstraselüler matris (ECM) bozulmasına neden olur³⁹.

Glutasyon (GSH) önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisidir⁴⁰. Beyinde bulunan GSH iskemik hasarın ağırlaşmasını önlemek için çok önemlidir^{41,42}. Astrositler GSH açısından zengindir ve GSH metabolizması oksidatif stres toksisitesini azaltmada rol alan enzimlerle ilişkilidir⁴³. Astrositler doğrudan nöronlara GSH sağlayabilir. GSH doğrudan nöronlara gider ve sitoplazmada nitrozoglutasyon içinde nitrik oksidi (NO) depolar ve böylece nöronların oksidatif stres hasarını hafifletir. Bu durum astrositler ile ko-kültüre edilen nöronların hidrojen peroksit ve NO tarafından oluşturulan hasarda daha yüksek sağ kalımları ile kanıtlanmıştır⁴⁴. Bu nedenle, astrositler GSH'yi sentezleyerek ve salgılayarak nöronları oksidatif stresten koruyabilir.

Nörotrofik Faktörlerin Serbest Bırakılması

Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimi, hayatta kalması ve apoptoz sürecinde önemli bir rol oynayan proteinlerdir. Astrositlerin normal fizyolojik koşullar altında beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), glial-hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF) gibi çeşitli nörotrofik faktörleri salgıladığı gösterilmiştir⁴⁵. İskemiden sonra da bu nörotrofik faktörlerin salgılanması sinir rejenerasyonu, aksonal gelişim ve aksonal yenilenme için gereklidir⁴⁶. Astrosit kaynaklı BDNF, aksonal miyelinizasyon ve nöronal fonksiyonlar için önemli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda NGF'nin erken iskemik hasardan sonra nöronal hayatta kalımda gerekli olduğunu ortaya koymuştur⁴⁷. Astrosit kaynaklı GDNF'nin in vitro nöroinflamasyon sırasında sıkı bağlantı işlevi ve KBB üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur⁴⁸. Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ise, nörite, hayatta kalma ve nöronal farklılaşmanın indükleyicisi olarak görev yapmaktadır. Astrosit kaynaklı CNTF'nin iskemik inme sonrası subventriküler bölgede (SVZ) nörojenese aracılık ettiği yapılan çalışmalarda bulunmuştur^{49,50}. Diğer nörotrofik faktörler olan astrosit kaynaklı mezensefalik nörotrofik faktör (MANF) ile serebral dopamin nörotrofik faktörün (CDNF) deneysel inme modelinde endoplazmik retikulum stresinin azalmasında önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁵¹⁻⁵³.

Beyin Ödemi Üzerine Etkiler

Astrositler, su dengesini, iyon homeostazını ve diğer ozmotik olarak aktif molekülleri kontrol ederek kan-beyin bariyerinin oluşumunda ve korunmasında önemli bir rol oynar. Astrositler aralarında temas kurarak neredeyse tüm damar yüzeyini kaplar. Bu yapı, moleküllerin beyne difüzyonunu sıkı bir şekilde kontrol eder. Normal fizyolojik durum bozulması ile serebral ödem oluşur. Ödem, inmenin önemli ve sıklıkla yaşamı tehdit eden bir sonucudur. İskemik inme sonrası serebral ödem esas sitotoksik ödem ve vazojenik ödem olarak ayrılır. İskeminin erken aşamasında görülen sitotoksik ödemde, hipoksi ve enerji eksikliği ile birlikte büyük miktarda Na⁺ hücre içinde birikir ve buna bağlı olarak nöron, glial hücre ve endotel hücrelere su girişi olur. Bu durumda astrositler reaktif hale gelerek şişer⁵⁴. Sitotoksik ödemde KBB yapısı bozulmamıştır. Sitotoksik ödem ile birlikte iyonik ödem gözlenmektedir. Hücre içine fazla miktarda Na⁺ girişine bağlı olarak interstisyel bölgede Na⁺ miktarı azalır. Vasküler bölgeden interstisyel alana Na⁺ ile birlikte suyun geçişi sonucu iyonik ödem oluşur. Serebral iskeminin oluşumundan yaklaşık 6 saat sonra KBB'nin bozulması ile plazma proteinlerinin ve suyun girişi ile birlikte vazojenik ödem görülür ve beyin dokusu şişer⁵⁴. Astrositler beyin vaskülaritesi ile yakından ilişkilidir.

Astrositlerin beyin ödeminin oluşumunda ve temizlenmesi ile ilgili kritik rolleri aquaporin-4 (AQP4)'ün keşfi ile ortaya koyulmuştur. AQP ailesi çift yönlü olarak su taşınmasını sağlar ve standart yapısal özellikleri paylaşırlar⁵⁵. Aquaporinler arasında AQP1, AQP4 ve AQP9 merkezi sinir sisteminde bulunur⁵⁶. Bunlar arasında astrositlerin son ayaklarında bulunan AQP4 ve diğer kanal proteinleri serebral ödemin düzenlenmesinde kritik role sahiptir⁵⁷. Bu düzenlemeyi su akışını ozmotik gradiyente göre ayarlayarak beyin su içeriğini dengede tutarak yapar. Sitotoksik ödemde bozulmamış KBB varlığında astrosit son ayaklarda bulunan AQP4 aracılığı MSS'ye su geçişinin bir sonucu olduğu, vazojenik ödem ise AQP4'ten bağımsız olarak KBB yapısının bozulması ile hücre aralarından MSS içerisine su girişinin sonucu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{58,59}. Yapılan çalışmalarda aquaporin-4(AQP4)'ün iskemik hasar sonrası rolü hakkında çelişkili sonuçlar ortaya koyulmuştur. Birkaç çalışmada, AQP4 geninin nakavt edilmesinin iskemik beyin hasarı sonrasında beyin ödeminin azalttığı veya önlediği gösterilmiştir^{60,61}. Diğer bir çalışmada AQP4 ekspresyonunun inhibisyonunun da benzer etkiye sahip olduğu ortaya koyulmuştur⁶²⁻⁶⁴. AQP4^{-/-} farelerde kalıcı orta serebral arter oklüzyon (OSAO) modeli oluşumundan 24 saat sonra nörolojik skorlarda iyileşme ve sitotoksik beyin ödeminde azalma olduğu tespit edilmiştir⁶⁵. Geçici orta serebral arter oklüzyon (OSAO) modeli oluşturulan AQP4 nakavt farelerin "wild" tip ile karşılaştırıldığında, *infarkt* hacmin, nöronal hücre ölümünün ve nöroinflamasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir⁶⁶. AQP4'ün nakavt edilmesiyle beyin ödemindeki olumlu etki AQP etkinliğinin yok edilmesine paralel olarak birçok patolojik sonuç olabileceği kanısı bulunmaktadır. Bu görüşü destekler nitelikte olan bir çalışmada AQP4 eksikliği olan farelerde iskemi sonrası kötü nörolojik skorlar ve büyük infarkt hacim olduğu gösterilmiştir⁶⁷. Diğer yapılan bir çalışmada ise benzer olarak AQP4 nakavt farelerde ödem ve buna eşlik eden beyin apsesi, beyin tümörü gibi klinik bulguların olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Ayrıca önceki birkaç çalışma iskemi ve diğer hasarlara cevap olarak AQP4 ekspresyonunda herhangi bir değişim olmadan astrositlerde AQP4 lokalizasyonunda/polarizasyonda değişim olduğunu ortaya koymuştur^{69,70}. Bu AQP4 lokalizasyonunda değişiklik, beyin hasarını en aza indirmek için erken ödem oluşumuna karşı potansiyel bir koruyucu mekanizma olabileceği görüşü hâkimdir.

Nöronlar ve İnfarkt Hacmi Üzerine Etkiler

Eritropoietin (EPO) kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyarır ve fetal karaciğer ve yetişkin böbrekte bulunur⁷¹. Yapılan çalışmalarda eritropoietinin ayrıca MSS'de varlığı kanıtlanmıştır⁷². Astrositlerin çoklu mekanizmalar ile nöronal hayatta kalımı desteklediği iyi bilinmektedir. İskemi sonrası beyin

İskemide Reaktif Astrositler

üzerine koruyucu etkisini nöronlar üzerindeki eritropoietin reseptörüne (EPOR) bağlanarak yapmaktadır^{73,74}. Endojen EPO'nun beyinde iskemiyeye bağlı bir şekilde lokal olarak üretilmesi, EPO'nun nöron koruma sağlamak için bir parakrin veya otokrin tarzda hareket edebileceğini düşündürür. Özellikle EPO'nun güçlü nöroprotektif etkisi iskemiyenin her evresinde mevcuttur. Eritropoietin uygulamasının orta serebral arter oklüzyonundan 24 saat önce, sırasında ve 3 saat sonra eritropoietin uygulamasının nöronal apoptozisi azalttığı ve infarkt hacmi %75 oranında düşürdüğü yapılan çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca oklüzyondan 6 saat sonra bile eritropoietin uygulamasının kısmi koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir^{75,76}. Daha önceki çalışmaları destekler nitelikte, sıçanlarda EPO tedavisinin serebral iskemide nöronal apoptozu ve infarkt hacmi önemli ölçüde azaltması ile ortaya koyulmuştur^{76,77}. Ayrıca, in vitro deneysel modelde astrositler tarafından salgılanan EPO'nun, nöronlar üzerinde eritropoietin reseptörünü aktive ederek iskemiyeye bağlı nöronal apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir⁷⁸. Ek olarak Ayrıca, EPO'nun KBB'nin bütünlüğünü koruyabildiği ve ayrıca anjiyogenezi teşvik edebildiği gösterilmiştir^{79,80}.

Eksitotoksosite İndüksiyonu

Serebral iskemiyeye meydana geldiğinde, uyarıcı amino asitler aşırı salınır. Glutamat (Glu) eksitotoksitesisi, iskemik immeden sonra nöronal ölümün ana nedenidir⁸¹. Yapılan çalışmalarda Glu alımının, serebral iskemiyenin erken evresinde astrositlerin önemli bir işleve sahip olduğunu ve bu işlevin esas olarak astrositlerde bulunan ve orijinal olarak sıçan beyninden klonlanan Na⁺ bağımlı glutamat taşıyıcıları tarafından gerçekleştirildiği kanıtlanmıştır^{82,83}. Glutamat aspartat taşıyıcı (GLAST) ve glutamat taşıyıcı-1 (GLT-1), ekstraselüler alandan glutamat olarak eksitotoksitesiyi azaltabilir⁸⁴. İn vitro deneyler, çok sayıda astrosit varlığında nörotoksik olabilmesi için glutamat konsantrasyonlarının yaklaşık yüz kat artması gerektiğini göstermektedir ve bu durum astrositlerin güçlü glutamat alma kapasitesine sahip olduğunu kanıtlar niteliktedir⁸⁵. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda astrositler tarafından glutamat alımı, iskemik inme sırasında sürdürülmesi zor olan büyük miktarda enerji tüketilmesini gerektirdiği, bu nedenle, iskemik inme şiddetli olduğunda, astrositlerin glutamat alma kapasitesinin sıklıkla bozulduğu ve hatta tersine döndüğü gösterilmiştir⁸⁶⁻⁸⁸. Aşırı glutamatın, hücre içi sodyum ve kalsiyumun yükselmesine yol açtığı ve büyük bir Ca⁺ akışının mitokondriyal işlev bozukluğuna, proteaz aktivasyonuna, ROS birikimine ve NO salınımına yol açarak sonuçta eksitotoksitesiyeye ve nöronal ölüme neden olduğu bildirilmiştir⁸⁹. Glutamat salınımının birden fazla mekanizması keşfedilmiş olmasına rağmen, iskemideki sürece etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, yaralanma sonrası aşırı

glutamat salınımının kesinlikle eksitotoksitesiyeye neden olduğu ispatlanmıştır.

Aşırı İnflamatuar Tepki Oluşumu

Astrositler, MSS'nin bağışıklık yanıtının önemli düzenleyicilerinden biridir. İskemiden sonra beyin hasarının gelişmesiyle birlikte astrositler, çok sayıda inflammatuar faktör salarak inflammatuar yanıtı şiddetlendirebilir, diğer inflammatuar hücrelerin aktivasyonunu ve infiltrasyonunu teşvik edebilir. Yapılan çalışmalarda mikrogliaların inflammatuar yanıtları başlatmada önemli rollerinin olduğuna dair halihazırda önemli kanıtlar olduğu, ancak astrositler de dahil olmak üzere çok sayıda hücre popülasyonunun da bu değişikliklere katkı sağladığı bildirilmiştir^{90,91}. Yapılan çalışmalardaki hayvan deneylerinde, iskemiden sonra büyük miktarda açığa çıkan adenosin 5'-trifosfatın (ATP) astrositler üzerindeki P2Y1 reseptörünü aktive edebildiğini, ardından nükleer faktör-kappa B (NF-κB) yoluyla proinflammatuar sitokinlerin üretimini teşvik ettiğini ve son olarak inflammatuar yanıtı şiddetlendirdiği gösterilmiştir⁹². Serebral iskemiyeye, astrositleri, inflammatuar yanıtın oluşmasında ve gelişmesinde yer alan IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF-α dahil olmak üzere çok sayıda inflammatuar faktör üretmeye teşvik edebilir^{91,93}. IL-1 ekspresyonunun, özellikle IL-1β'nin, serebral iskemiden sonra "up-regüle" edildiği ve bunun mikrogliaları daha fazla aktive edebilen ve iskemik hasarı ağırlaştırabilen inflammatuar yanıtta yer alan çok önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir⁹⁴. Birçok çalışma astrositlerin inflammatuar yanıtı da azaltabileceğini göstermiş olsa da nöroinflamasyonda mikroçevreden gelen uyarım, astrositlerin aktivitesini faydalıdan zararlı nöral dokuya doğru değiştirebildiğini ileri sürmüştür⁹⁵. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda reaktif astrositlerin A1 ve A2 olmak üzere iki alt tipi olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışma, A1'in, klasik olarak aktive olan mikroglia tarafından salgılanan inflammatuar faktörler tarafından indüklendiğini ve orijinal koruyucu işlevini tamamen kaybederek çeşitli şekillerde hızlı bir şekilde nöronal ölüme yol açabilen proinflammatuar bir durum oluşturduğunu kanıtlamıştır⁹⁶.

Kan-Beyin Bariyeri Etkileri

KBB, astrositler, vasküler endotel hücreleri, sıkı bağlantı kompleksleri, bazal membran, perisitler ve T hücrelerinden oluşur⁹⁷. KBB, MSS'ni periferik kan dolaşımından ayıran çok hücreli bir vasküler yapıdır. KBB esas olarak bir bariyer işlevi görür, moleküllerin ve iyonların geçişini sıkı bir şekilde kontrol eder ve beyni patojenlerin istilasından korur⁹⁸. İskemik inme sonrası KBB'nin yıkımı, vasküler ödem, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların açılması, lökosit infiltrasyonu ve beyni istila eden toksik moleküller gibi bir dizi patolojik değişikliğe yol açar⁹⁹. KBB'deki astrositlerin farklı fizyolojik ve patolojik durumdaki rolü uzun zamandır merak konusudur^{100,101}.

Astrositlerin, farklı faktörler salgılayarak KBB'nin homeostazını düzenleyebildiği kanıtlanmıştır. Örneğin yapılan çalışmalarda astrositlerin, KBB'nin geçirgenliğini artırmak için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayabildiği¹⁰¹ ve proinflatuar sitokin IL-1 β 'ya maruz kaldığında sonunda lökosit ekstrasvazyonuna yol açabildiği bildirilmiştir^{102,103}. VEGF aracılı bu hasarın, muhtemelen endotelial hücrelerde sıkı bağlantı kompleksleriyle ilişkili proteinlerin down-regülasyonundan kaynaklandığı¹⁰⁴ ve bununla birlikte, VEGF'nin geç uygulanmasının, anjiyogenezin ilerlemesini önemli ölçüde artırabildiği ve inme iyileşmesi sırasında nörolojik fonksiyonları iyileştirebildiği ileri sürülmüştür¹⁰⁵. Astrositler, endotel sıkı bağlantı kompleksleri ile ilişkili proteinleri ve bazı ekstraselüler matriks moleküllerini yok etmek için MMP'yi serbest bırakabilir. Serebral iskemide ilgili yapılan çalışmalarda hayvan deneyleri, MMP'nin endotelial sıkı bağlantı kompleksleri ile ilişkili proteinleri parçalayarak KBB'yi korunmasız hale getirdiğini ve MMP inhibitörlerinin bu sonucu önleyebileceğini göstermiştir¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Aslında, astrositler, KBB'nin geçirgenliğini artırmak için siklik guanozin monofosfat yolu ile elde edilebilen NO üretebilir¹¹⁰⁻¹¹². Glutamat (Glu) gibi eksitator maddelerin neden olduğu toksik hasar, KBB'nin açılmasının önemli mekanizmalarından biridir. Yapılan birçok çalışmada astrositler tarafından salınan glutamatın, endotel hücreleri üzerindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyona neden olduğu ve KBB'nin geçirgenliğini artırdığı kanıtlanmıştır¹¹³⁻¹¹⁶. Endotelin-1 (ET-1), endotelin ailesinin bir üyesidir ve endojen uzun etkili bir vazokonstriktör olarak kabul edilir. Benzer şekilde serebral iskemide modelindeki astrositlerin de ET-1 ürettiği ve ET-1'in aşırı ekspresyonun, KBB'nin geçirgenliğini artırarak beyin hasarını ağırlaştırdığı bildirilmiştir^{117,118}. Astrositler ayrıca KBB'nin normal işlevini sürdürmek için bazı koruyucu faktörler üretebilir. Anjiyopietin-1 (Ang 1) endotel hücre apoptozunu inhibe edebilir ve vasküler atrofi ve dejenerasyonu azaltabilir. Çalışmalar, astrositlerin endotel sıkı bağlantı proteininin ekspresyonunu artırarak Ang-1 üretebildiğini ve KBB'yi koruyabildiğini göstermiştir^{119,120}. Sonic hedgehog (SHH), esas olarak astrositler, endotel hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve bu glikoprotein endotel hücrelerini koruyabildiği ve anjiyogenez teşvik edebildiğine dair çalışmalar mevcuttur^{121,122}. Kalıcı orta serebral arter oklüzyonu (pMCAO) modelinin oluşturulduğu bir hayvan deneyinde, SHH'nin, beyin ödemi azaltmak ve KBB geçirgenliğini korumak için Ang-1 ekspresyonunu düzenleyebildiğini göstermişlerdir¹²³.

Tüm bunlara ek olarak, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in (IGF-1) hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında desteklediği, nöronları koruduğu ve esas olarak astrositler gibi glial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir^{124,125}. Deneysel çalışmalar, IGF-1'in iskemik koşullar altında mikrovasküler hücre iskeletini stabilize ederek KBB'nin normal geçirgenliğini koruyabildiğini göstermiştir¹²⁶. Ayrıca, plazmada önemli bir apolipoprotein olan apolipoprotein E (APOE), esas olarak çeşitli lipidlerin taşınmasından, depolanmasından ve metabolizmasından sorumludur¹²⁷. Astrositler, APOE'nin ana kaynağıdır¹²⁸ ve yapılan deneyler, APOE kaybının endotelial sıkı bağlantı proteini ekspresyonunu azalttığını ve dolayısıyla KBB'yi bozduğunu göstermiştir¹²⁹. Bunların yanı sıra, çeşitli çalışmalar, astrosit türevi retinoik asit (RA) ve glial türevli nörotrofik faktörün (GDNF), çeşitli mekanizmalar yoluyla KBB'nin normal işlevinin sürdürülmesinde benzer şekilde rol oynadığını göstermiştir^{130,131}. KBB, küçük moleküllü nöroterapötik ilaçların %98'inden fazlasını ve büyük moleküllü ilaçların neredeyse tamamını bariyerinden geçirmez ve bu durum, ilaç araştırma ve geliştirmede araştırmacılar için büyük bir zorluktur¹³². KBB geçirgenliğinin ana düzenleyicileri ve iskemik inmeden sonra stres yanıtının ana katılımcıları olan astrositlerin, terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yeri doldurulamaz bir rol oynadığı yavaş yavaş kabul edilmiştir^{133,134}.

Reaktif Astrositlerce Oluşturulan Glial Skarın İkili Rolü

Normal fizyolojik koşullar altında, astrositler MSS'ni izole edebilir ve koruyabilir¹³⁵⁻¹³⁷. İskemik inmeden sonra, reaktif astrositler yaralanma bölgesine göç eder, zamanla çok sayıda reaktif astrosit yaralanmanın kenarında toplanır ve daha sonra glial skar oluşturmak için glikoproteinler ile birleşir. Reaktif astrositlerin çoğalması ve glial skar oluşumunun fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), adenosin trifosfat (ATP) ve ET-1 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹³⁸⁻¹⁴⁰. Nöronların mikroçevresi, iskemik inmeden sonra aşırı iyon yüklenmesi, glutamat, serbest radikaller ve proinflatuar faktör gibi çok sayıda toksik faktörle doludur. Glial skar, yaralanan kısmı sağlıklı dokudan izole edebilir, doku hasarının yayılmasını önleyebilir, sağlıklı bölgedeki iyon ve sıvı dengesini koruyabilir ve yaralı bölgedeki glial skar çevresindeki nöronlara beslenme desteği sağlayabilir^{141,12}. Bazı deneyler, glial skarın KBB'ni onarabildiğini, kontrolsüz inflammatuar reaksiyonu önleyebildiğini ve yaralanma sonrası hücresel dejenerasyonu sınırlayabildiğini göstermiştir¹⁴². Ayrıca, çok sayıda çalışma glial skarın sinir onarımı ve korunmasındaki anahtar rolünü kanıtlamıştır. Örneğin skar kaybı inflamasyonun yayılmasına, yaralanma alanının artmasına, daha şiddetli

İskemide Reaktif Astrositler

demyelinizasyona ve nöron kaybına neden olabilir^{143,144}. Yapılan bir çalışma bu durumda benzer şekilde klinik fonksiyonun geri kazanımının sınırlı olduğunu bildirmiştir¹⁴⁵. Ek olarak, reaktif astrositlerin, TGF- β , TNF- α gibi bazı immünomodülatör faktörleri ve kondroitin sülfat proteoglikanlar (CSPG'ler) gibi proteoglikanları salgılayarak doğrudan immün hücrelere etki edebildikleri kanıtlanmıştır¹⁴⁶. İskemi sonrası oluşan glial skarın aksonlar için bariyer görevi gördüğü^{147,148} ve bu güçlü inhibitör etkiye ekstraselüler matris proteinlerinden tenasinler ve CSPG'ların aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁴⁹.

Reaktif Astrosit Sınıflandırması

Reaktif astrositlerin işlevini düzenlenmesini çeşitliliğini anlamak ve incelemek için literatürde birkaç çalışmada çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarında astrositlerin kantitatif gen ekspresyonlarını analizleri gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak, çok sayıda yararlı veya zararlı role sahip moleküler olarak çeşitli reaktif astrosit alt türlerinin varlığını vurgulanmıştır^{13,150}. MSS hastalıklarında astrositlerin farklı hücrel ve moleküler yanıtların varlığı, hastalığın nörobiyolojisini anlamada temel soru olmaktadır. Reaktif astrositlerin genetik farklılıklarını ortaya çıkarmak için yapılan çalışmada; nöroinflamasyon modeli oluşturmak için sistemik lipopolisakkarit (LPS) ve fokal serebral iske mi modeli oluşturmak için orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) yapılmıştır. Bu modellerde astrositler genetik olarak karşılaştırıldığında, günümüzde kabul edilen reaktif astrosit tipleri olarak A1 ve A2 astrositlerin varlığı gösterilmiştir¹³. Bu terminoloji M1 ve M2 makrofaj nomenklatür sınıflandırmasına paralellik göstermektedir. Reaktif astrositlerin bu gen transkriptom analizlerinde, A1 nöroinflamatuvar reaktif astrositlerde sinapslara zarar verdiği bilinen birçok genin up-regüle olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular A1 astrositlerin zararlı işlevleri olabileceğini düşündürmüştür. Buna karşılık, iskemiyeye bağlı A2 reaktif astrositlerde nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen nörotrofik faktörlerin ayrıca sinapsı destekleyen trombospondinlerin up-regülasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu durum A2 astrositlerin yardımcı veya onarıcı işlevleri olabileceğini düşündürmüştür¹⁵⁰. A1/A2 astrositlerinin uygun markırlarını belirlemek, hastalıklardaki rollerini araştırmak için önemlidir. 2012 yılında Zamanian ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen reaktif astrositlerin gen transkriptom analizlerinde LPS kaynaklı A1 reaktif astrositlerde, C3, guanin nükleotid bağlayıcı protein 2 (GBP2), H2-D1 ve serping1 içeren 57 gen bulunmuştur. MCAO kaynaklı A2 astrositlerinde ise S100 kalsiyum bağlayıcı protein A10 (S100a10), pentraksin-3 (PTX3), S1Pr3 ve tweak içeren 150 gen tespit edilmiştir. Bu genler arasında

C3, A1 astrositler için en sık kullanılan spesifik belirteç iken, S100a10 ve PTX3, A2 astrositleri için en sık kullanılan spesifik belirteçlerdir^{151,152}. Ayrıca A1/A2 astrositlerinin hücre gövdelerinde hipertrofi özellikleri, dendritik uzantı özellikleri ve sayıları karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada, C3+ A1 astrositlerin hem in vivo hem de in vitro koşullarda uzun dendritlere sahip olduğu, S100a10+ A2 astrositlerin ise hipertrofi ve birkaç dendrit sahip olduğu gösterilmiştir¹⁵². Reaktif astrositler hakkındaki yeni bulgular, MSS yaralanmalarında ve hastalıklarda yeni tedavi strateji olasılığını arttırmaktadır.

Sonuç

İskemik inme için tedavi stratejilerinin çoğu nöronları hedeflemiş olmasına rağmen önemli bir ilerleme kaydedilememiştir. Astrositler, memeli beyinde en geniş dağılıma sahip hücrelerdir ve çoğu işlevi hala tartışmalı olsa da, iskemik inmenin tüm süreçlerine yakından ilişkilidirler. Reaktif astrosit proliferasyonu, hem avantajları hem de dezavantajları olan iskemik inmenin klasik patolojik özelliklerinden biridir. Astrositler hücre dışı glutamat ve sodyum/potasyum alımını arttırdıkları için iskeminin akut aşamalarında KBB rekonstrüksiyonu ve nöroproteksiyon için kritik öneme sahiptir. Astrositler tarafından salınan nörotrofik faktörler, kronik aşamalarda nörolojik iyileşmeyi kolaylaştırır. Bununla birlikte, astrositler, akson rejenerasyonunu engelleyen glial skar oluşturur. Ek olarak, reaktif astrositler, proinflamatuvar mediatörleri, serbest radikalleri ve nörotoksik molekülleri üretir ve serbest bırakır. İnmeden sonra birçok astrosit hayatta kalır, astrositlere komşu nöronlar dışındaki nöronlar ise hayatta kalmaz. Bu yüzden astrositler önemli bir tedavi hedefi olarak düşünülmelidir. Ancak astrosit fonksiyonunun ikililiği ve hastalık ilerlemesiyle büyük bir ilişkisi içerisinde olduğu göz önüne alındığında reaktif astrositlerin proliferasyonunu inhibe etmek veya teşvik etmek mantıklı bir terapötik strateji değildir. Buna karşılık, önce iskemik inmeye katılan astrositlerin mekanizması araştırmalı ve açıklığa kavuşturulmalı ve ardından belirli bir aşamada reaktif astrositlerden türetilen bazı genlerin veya faktörlerin ekspresyonu kasıtlı olarak inhibe veya teşvik edilmelidir. Bu, astrositler için hedeflenen terapötik stratejiler için umut verici bir yön olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme makale olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: N.H.A., G.T.; Veri toplama ve işleme: N.H.A., G.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.H.A., G.T., Ö.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.H.A., G.T., Ö.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, ve ark. Global and regional mortality from 235 causes of death f or 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Ihme* 2012;3:369.
3. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Letters* 2014;30:565-8.
4. Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 2005;50:427-34.
5. Anderson MF, Blomstrand F, Blomstrand C, Eriksson PS, Nilsson M. Astrocytes and stroke: Networking for survival? *Neurochemical Research* 2003;28:293-305.
6. Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic Stroke. *Progress in Neurobiology* 2016;144:103-120.
7. Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 2010;468:223-31.
8. Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA. Control of synapse number by glia. *Science* 2001;291:657-61.
9. Yu G, Zhang Y, Ning B. Reactive Astrocytes in Central Nervous System Injury: Subgroup and Potential Therapy. *Front Cell Neuroscience* 2021;15:764-92.
10. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiological Reviews* 2014;94:1077-98.
11. Wilhelmsson U, Bushong EA, Price DL, at al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103:17513-18.
12. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neuroscience* 2009;32:638-47.
13. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, at al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neuroscience* 2012;32:6391-410.
14. Stapf C, Mohr JP. Ischemic stroke therapy. *Annual Review* 2002;53:453-75.
15. Phipps M, Cronin C. Management of acute ischemic stroke. *BMJ* 2020;83:368-69.
16. McLeod DD, Parsons MW, Hood R, at al. Perfusion computed tomography thresholds defining ischemic penumbra and infarct core: studies in a rat stroke model. *Int. J. Stroke* 2015;10:553-59.
17. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological Reviews* 1999;79:1431-568.
18. Hossmann KA. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;1310:1316-32.
19. Ermine CM, Nithianantharajah J, O'Brien K, at al. Hemispheric cortical atrophy and chronic microglial activation following mild focal ischemic stroke in adult male rats. *J Neuroscience Research* 2021;99:3222-237.
20. Patabendige A, Singh A, Jenkins S, Sen Jo, Chen R. Astrocyte Activation in Neurovascular Damage and Repair Following Ischaemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22:8.
21. Hasanoğlu Akbulut N, Koç C, Topal G, Cansev M, Eyigör E. İhme modelinde arı sütü ve içeriğinde bulunan 10-HDA maddesinin astrosit reaksiyonuna etkileri. *EMK* 2021, 25. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, İstanbul, Türkiye, 22 - 24 Eylül 2021, ss.102
22. Topal G, Hasanoğlu Akbulut N, Koç C, et al. Neuroprotective effects of royal jelly and its ingredient 10-HDA against cerebral ischemia-reperfusion injury in rat. *NICHE2022, 15th National and 1st International Congress of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye, 26 - 28 Mayıs 2022, ss.137).*
23. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathology* 2010;119:7-35
24. Li H, Zhang N, Lin HY, at al. Histological, cellular and behavioral assessments of stroke outcomes after photothrombosisinduced ischemia in adult mice. *BMC Neuroscience* 2014;15-58.
25. Nedergaard M, Dirnagl U. Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia* 2005;50:281-86.
26. Liu Z, Li Y, Cui Y, at al. Beneficial effects of gfap/vimentin reactive astrocytes for axonal remodeling and motor behavioral recovery in mice after stroke. *Glia* 2014;62:2022-33.
27. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr. Mol. Med.* 2004;4:193-205
28. Dagonnier M, Donnan GA, CityplaceDavis SM, Dewey HM, Howells DW. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Front. Neurol.* 2021;12:619-721.
29. Senn R, Elkind MS, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2014;38:395-409.
30. Panickar KS, Norenberg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia* 2005;50:287-98.
31. Jurga AM, Paleczna M, Kadluczka J, Kuter KZ. Beyond the GFAP-astrocyte protein markers in the brain. *Biomolecule* 2021;11:1361
32. Kajihara H, Tsutsumi E, Kinoshita A, Nakano J, Takagi K, Takeo S. Activated astrocytes with glycogen accumulation in ischemic penumbra during the early stage of brain infarction: immunohistochemical and electron microscopic studies. *Brain Research* 2001;909:99-101.
33. Nawashiro H, Brenner M, Fukui S, Shima K, Hallenbeck JM. High susceptibility to cerebral ischemia in GFAP-null mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000;20:1040-44.
34. Balasingam V, Tejada-Berges T, Wrigh, E, Bouckova R, Yong VW. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J. Neuroscience* 1994;14:846-56.
35. Winter CG, Saotome Y, Levison SW, Hirsh D. A role for ciliary neurotrophic factor as an inducer of reactive gliosis, the glial response to central nervous system injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995;92:5865-69.
36. Klein MA, Möller JC, Jones LL., Bluethmann H, Kreutzberg GW, Raivich G. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia* 1997;19:227-233.
37. Rabchevsky AG, Weinitz JM, Culpier M, Fages C, Tinel M, Junier MP. A role for transforming growth factor alpha as an inducer of astrogliosis. *J. Neuroscience* 1998;18:10541-52.
38. Mason RB, Pluta RM, Walbridge S, Wink DA, Oldfield EH, Boock RJ. Production of reactive oxygen species after reperfusion in vitro and in vivo: protective effect of nitric oxide. *J. Neurosurg.* 2000;93:99-107.
39. del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009;158:972-82.
40. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog. Neurobiology* 2000;62:649-71.
41. Dringen R, Brandmann M, Hohnholt MC, Blumrich EM. Glutathione-Dependent Detoxification Processes in Astrocytes. *Neurochem. Res.* 2015;40:2570-82.

İskemide Reaktif Astrositler

42. Mizui T, Kinouchi H, Chan PH. Depletion of brain glutathione by buthionine sulfoximine enhances cerebral ischemic injury in rats. *Am. J. Physiology* 1992;262:313-17.
43. Griffin S, Clark JB, Canevari L. Astrocyte-neurone communication following oxygen-glucose deprivation. *J. Neurochem.* 2005;95:1015-22.
44. Chen Y, Vartiainen NE, Ying W, Chan PH, Koistinaho J, Swanson RA. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. *J. Neurochem.* 2001;77:1601-10.
45. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neuroscience* 1997;70:570-77.
46. Tokita Y, Keino H, Matsui F, et al. Regulation of neuregulin expression in the injured rat brain and cultured astrocytes. *J. Neuroscience* 2001;21:1257-64.
47. Lee TH, Kato H, Kogure K, Itoyama Y. Temporal profile of nerve growth factor-like immunoreactivity after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Research* 1996;713:199-210.
48. Igarashi Y, Utsumi H, CityplaceChiba H, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces barrier function of endothelial cells forming the blood-brain barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;261:108-112.
49. Kang SS, Keasey MP, Arnold SA, Reid R, Gerald J, Hagg T. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. *Neurobiol. Dis.* 2013;49:68-78.
50. Jia C, Keasey MP, Lovins C, Hagg T. Inhibition of astrocyte FAK/JNK signaling promotes subventricular zone neurogenesis through CNTF. *Glia* 2018;66:2456-69.
51. Shen Y, Sun A, Wang Y, et al. Upregulation of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in glial cells is associated with ischemia-induced glial activation. *J. Neuroinflamm.* 2012;9:254.
52. Cheng L, Zhao H, Zhang W, et al. Overexpression of conserved dopamine neurotrophic factor (CDNF) in astrocytes alleviates endoplasmic reticulum stress-induced cell damage and inflammatory cytokine secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;435:34-39.
53. Zhao H, Liu Y, Chen, L, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits oxygen-glucose deprivation-induced cell damage and inflammation by suppressing endoplasmic reticulum stress in rat primary astrocytes. *J. Mol. Neurosci.* 2013;51:671-678.
54. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6: 258-268.
55. Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009;106:7437-42.
56. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, Simard JM. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem. Res.* 2015;40:317-28.
57. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
58. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: Mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg. Focus* 2007;22:E2.
59. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:9949-75.
60. Da T, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:4477-83.
61. Zhang Y, Xu K, Liu Y, et al. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice. *PLoS One* 2019;14:218-415.
62. Cheng ZJ, Dai TM, Shen YY, He JL, Li J, Tu JL. Atorvastatin pretreatment attenuates ischemic brain edema by suppressing aquaporin 4. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;27:3247-55.
63. Hao JQ, He XY, Yang X, et al. Acetazolamide Alleviate Cerebral Edema Induced by Ischemic Stroke Through Inhibiting the Expression of AQP4 mRNA. *Neurocrit. Care* 2001;36:97-105.
64. Shi ZF, Fang Q, Chen Y, et al. Methylene blue ameliorates brain edema in rats with experimental ischemic stroke via inhibiting aquaporin 4 expression. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001;42:382-92.
65. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat. Med.* 2000;6:159-63.
66. Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, et al. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37:277-90.
67. Zeng XN, Xie LL, Liang R, Sun XL, Fan Y, Hu G. AQP4 knockout aggravates ischemia/reperfusion injury in mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2012;18:388-94.
68. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papadopoulos MC. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim. Biophys. Acta* 2006;1758: 1085-93.
69. Kitchen P, Day RE, Taylor LH, et al. Identification and Molecular Mechanisms of the Rapid Tonicity-induced Relocalization of the Aquaporin 4 Channel. *J. Biol. Chem.* 2015;290: 16873-881
70. Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Froehner SC, Agre P, Adams ME. Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98:14108-113.
71. Sasaki R. Pleiotropic functions of erythropoietin. *Int. Med.* 2003;42:142-49.
72. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci.* 1996;8:666-76.
73. Buemi M, Cavallaro E, Floccari F, et al. The pleiotropic effects of erythropoietin in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003;62:228-36.
74. Nguyen AQ, Cherry BH, Scott GF, Ryou MG, Mallet RT. Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain. *Exp. Biol. Med.* 2014;239;1461-75.
75. Brines, M. What evidence supports use of erythropoietin as a novel neurotherapeutic? *Oncology* 2002;16:79-89.
76. Larphaveesarp A, Georgevits M, Ferriero DM, Gonzalez FF. Delayed erythropoietin therapy improves histological and behavioral outcomes after transient neonatal stroke. *Neurobiol. Dis.* 2016;93:57-63.
77. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001;98:4044-49.
78. Ruscher K, Freyer D, Karsch M, et al. Erythropoietin is a paracrine mediator of ischemic tolerance in the brain: evidence from an in vitro model. *J. Neurosci.* 2002;22:10291-301.
79. Wang L, Zhang Z, Wang Y, et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* 2004;35: 1732-37.
80. Chu H, Ding H, Tang Y, Dong Q. Erythropoietin protects against hemorrhagic blood-brain barrier disruption through the effects of aquaporin-4. *Lab Invest* 2014;94:1042-53.
81. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988;1: 623-34.

82. Huang YH, Bergles DE. Glutamate transporters bring competition to the synapse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004;14:346-52.
83. Ullensvang K, Lehre KP, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. Differential developmental expression of the two rat brain glutamate transporter proteins GLAST and GLT. *Eur. J. Neurosci.* 1997;9:1646-55.
84. Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia* 2000;32:1-14.
85. Rosenberg PA, Aizenman E. Hundred-fold increase in neuronal vulnerability to glutamate toxicity in astrocyte-poor cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 1989;103:162-68.
86. Longuemare MC, Swanson RA. Excitatory amino acid release from astrocytes during energy failure by reversal of sodium-dependent uptake. *J. Neurosci. Res.* 1995;40:379-86.
87. Leonova J, Thorli T, Aberg ND, Eriksson PS, Rönnbäck L, Hansson E. Endothelin-1 decreases glutamate uptake in primary cultured rat astrocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281:1495-1503.
88. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Lee E. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology* 2019;161:107559.
89. Kostandy BB. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire. *Neurol. Sci.* 2012;33:223-37.
90. Buffo A, Rolando C, Ceruti S. Astrocytes in the damaged brain: molecular and cellular insights into their reactive response and healing potential. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79:77-89.
91. Pál G, Vincze C, Renner É, et al. Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain. *PLoS One* 2012;7:e46731.
92. Kuboyama K, Harada H, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Ushijima K, Inoue K. Astrocytic P2Y(1) receptor is involved in the regulation of cytokine/chemokine transcription and cerebral damage in a rat model of cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011;31:1930-41.
93. Ruscher K, Kuric E, Wieloch T. Levodopa treatment improves functional recovery after experimental stroke. *Stroke* 2012;43:507-13.
94. Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Prog. Neurobiol.* 2016;144:103-120.
95. Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016;37:608-20.
96. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541:481-87.
97. Wevers NR, de Vries HE. Morphogens and blood-brain barrier function in health and disease. *Tissue Barriers* 2016;4:e1090524.
98. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat. Med.* 2013;19:1584-96.
99. Arba F, Leigh R, Inzitari D, Warach SJ, Luby M, Lees KR. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology* 2017;89:2143-50.
100. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.* 2001;200:629-38.
101. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;7:41-53.
102. Jiang S, Xia R, Jiang Y, Wang L, Gao F. Vascular endothelial growth factors enhance the permeability of the mouse blood-brain barrier. *PLoS One* 2014;9:e86407.
103. Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest* 2012;122:2454-68.
104. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1977-82.
105. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* 2000;106:829-38.
106. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001;21:7724-32.
107. Yang Y, Estrada E Y, Thompson JF, Liu W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:697-709.
108. Yang Y, Rosenberg GA. MMP-mediated disruption of claudin-5 in the blood-brain barrier of rat brain after cerebral ischemia. *Methods Mol Biol* 2011;762:333-45.
109. Zhang S, An Q, Wang T, Gao S, Zhou G. Autophagy and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke. *Neuroscience* 2018;377:126-37.
110. Gu Y, Zheng G, Xu M, et al. Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury. *J Neurochem* 2012;120:147-56.
111. Fu S, Gu Y, Jiang JQ, et al. Calycosin-7- O-β-D-glucoside regulates nitric oxide /caveolin-1/matrix metalloproteinases pathway and protects blood-brain barrier integrity in experimental cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Ethnopharmacol* 2014;155:692-701.
112. Jiang Z, Li C, Arrick D M, Yang S, Baluna AE, Sun H. Role of nitric oxide synthases in early blood-brain barrier disruption following transient focal cerebral ischemia. *PLoS One* 2014;9:e93134.
113. Sharp CD, Hines I, Houghton J, et al. Glutamate causes a loss in human cerebral endothelial barrier integrity through activation of NMDA receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2592-98.
114. András IE, Del MA, Veszeli S, Hayashi K, Hennig B, Toberek M. The NMDA and AMPA/KA receptors are involved in glutamate-induced alterations of occludin expression and phosphorylation in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1431-43.
115. Liu X, Hunter C, Weiss HR, Chi OZ. Effects of blockade of ionotropic glutamate receptors on blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2010;31:699-703.
116. Lu L, Hogan-Cann AD, Globa AK, et al. Astrocytes drive cortical vasodilatory signaling by activating endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:481-96.
117. Lo AC, Chen AY, Hung VK, et al. Endothelin-1 overexpression leads to further water accumulation and brain edema after middle cerebral artery occlusion via aquaporin 4 expression in astrocytic end-feet. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:998-1011.
118. Hung VK, Yeung P. K, Lai AK, et al. Selective astrocytic endothelin-1 overexpression contributes to dementia associated with ischemic stroke by exaggerating astrocyte-derived amyloid secretion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1687-96.
119. Lee S, Kim W J, Choi, YK, et al. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat Med* 2003;9:900-06.

İskemide Reaktif Astrositler

120. Yu H, Wang P, An P, Xue Y. Recombinant human angiopoietin1 ameliorates the expressions of ZO-1, occludin, VE-cadherin, and PKC α signaling after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Mol Neurosci* 2012;46:236-47.
121. Hill S A, Fu M, Garcia ADR. Sonic hedgehog signaling in astrocytes. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:1393-1403.
122. Liu L, Zhao B, Xiong X, Xia Z. The neuroprotective roles of sonic hedgehog signaling pathway in ischemic stroke. *Neurochem. Res.* 2018;43:2199-2211.
123. Xia YP, He QW, Li YN, et al. Recombinant human sonic hedgehog protein regulates the expression of ZO-1 and occludin by activating angiopoietin-1 in stroke damage. *PLoS One* 2013;8:e68891.
124. Pitt J, Wilcox KC, Tortelli V, Diniz LP, et al. Neuroprotective astrocyte-derived insulin/insulin-like growth factor 1 stimulates endocytic processing and extracellular release of neuronbound A β oligomers. *Mol Biol Cell* 2017;28:2623-36.
125. Wrigley S, Arafa D, Tropea D. Insulin-Like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci* 2017;11:14.
126. Bake S, Okoreeh A, Khosravian H, and Sohrabji F. Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 treatment stabilizes the microvascular cytoskeleton under ischemic conditions. *Exp Neurol* 2019;311:162-72.
127. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology* 2019;51:165-76.
128. Morikawa M, Fryer J D, Sullivan PM, et al. Production and characterization of astrocyte-derived human apolipoprotein E isoforms from immortalized astrocytes and their interactions with amyloid-beta. *Neurobiol Dis* 2005;19:66-76.
129. Koyama Y. Signaling molecules regulating phenotypic conversions of astrocytes and glial scar formation in damaged nerve tissues. *Neurochem Int* 2014;78:35-42.
130. Mizze MR, Wooldrik D, Lakeman K. et al. Retinoic acid induces blood-brain barrier development. *J Neurosci* 2013;33:1660-71.
131. Xiao W, Wang W, Chen W, et al. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014;50:274-89.
132. Al-Ahmady Z S. Selective drug delivery approaches to lesioned brain through blood brain barrier disruption. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2018;15:335-49.
133. Cohen E, Dillin A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:759-67.
134. Song Y, Pimentel C, Walters K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury. *Sci Rep* 2016;6:32095.
135. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl Med* 2012; 4:147ra111.
136. Nedergaard M. Neuroscience. garbage truck of the brain. *Science* 2013; 340:1529-30.
137. Levison SW, Jiang FJ, Stoltzfus OK, Ducceschi MH. IL-6-type cytokines enhance epidermal growth factor-stimulated astrocyte proliferation. *Glia* 2000;32:328-37
138. Gadea A, Schinelli S, Gallo V. Endothelin-1 regulates astrocyte proliferation and reactive gliosis via a JNK/c-Jun signaling pathway. *J Neurosci* 2008; 28:2394-2408.
139. Neary JT, Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system. *Trends Neurosci* 2009;32:189-98.
140. Faulkner JR, Herrmann JE, Woo M J, Tansey KE, Doan NB, Sofroniew MV. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci* 2004;24:2143-55.
141. Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:235-41.
142. Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH. et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron* 2014;23:297-308.
143. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron* 2014;81:229-48.
144. Sofroniew MV. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist* 2014;20:160-72.
145. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda D A, Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain* 2006;129:2761-72.
146. Chung IY, Benveniste EN. Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes. induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta. *J Immunol* 1990;144:2999-3007.
147. Yiu G, He, Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:617-27.
148. Silver J, Schwab ME, Popovich PG. Central nervous system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol* 2014;7:a020602
149. Asher RA, Morgenstern RA, Moon LD, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: inhibitory components of the glial scar *Prog. Brain Res.*2001;132:611-19.
150. Liddelow S, Barres B. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46:957-67.
151. King A, Szekeley B, Calapkulu E, et al. The increased densities, but different distributions, of both C3 and S100A10 immunopositive astrocyte-like cells in alzheimer's disease brains suggest possible roles for both A1 and A2 astrocytes in the disease pathogenesis. *Brain Sci* 2020;10:503.
152. Zou LH, Shi YJ, He H, et al. Effects of FGF2/FGFR1 pathway on expression of A1 astrocytes after infrasound exposure. *Front Neurosci* 2019;13:429.

