

Bu Sayıda;

Yoğun Bakımda Alarm Yorgunluğu

Polikistik Böbrek Hastalığında BT

Romatizmal Hastalıklarda İmmünoglobulin G

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

Myricetin'in Prostat Kanseri Üzerine Etkisi

Pandemi Yoğun Bakımda Hemşirelerin Koronafobi

Covid-19 ve Huzursuz Bacaklar Sendromu

Sagittal Denge ve Multifidus Kası

Ksantogranümatöz Kolesistit Cerrahi Sonuçları

T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu

Hiperemezis Gravidarum Tanılı Gebelerde Eş Desteği

Meme Kanseri Kadınlar: Ağrı ve Yorgunluk

Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı

İntestinal Endometriozis

Hemşirelik Öğrencilerinin Hijyen Alışkanlıkları

0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

Multiple Miyelom ve Roy Adaptasyon Modeli

İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz

Amfizematöz Piyelonefrit

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

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Alarm Yorgunluğu ve Etkileyen Faktörler Zeynep KIZILCIK ÖZKAN, Figen DIĞIN, Gökben OSMANLI KARBUZ.....	145
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı Cuma Bülent GÜL, Mehmet Çağatay ÇİÇEK.....	151
İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmüno globulin G (İVİG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ.....	155
Egzersiz ve Üç Tip Diyetle İndüklenen Ülseratif Kolitten Korunma Modelinin Böbrek ve Karaciğer Üzerindeki Histopatolojik İncelenmesi Apoptoz ve Otofaji İndeksleri Rüstem ATEŞOĞLU, Gülben AKCAN, Sevil ÇAYLI, Mehmet Salih KAYA, Fahri BAYIROĞLU.....	161
Myricetin'in LNCaP Androjen Bağımlı Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması Özlem CESUR GÜNAY, Mucahit SEÇME.....	177
Pandemi Yoğun bakımda Çalışan Hemşirelerin Koronafobi Düzeyi ve Etkileyen Faktörler Ayül COŞAR ERTEM, Uğur ERTEM.....	183
Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Huzursuz Bacaklar Sendromunun Araştırılması Pınar UZUN USLU, Duygu ARSLAN MEHDİYEV, Gülgün UNCU, Zeynep AYAS ÖZÖZEN, Yasemin DİNÇ, Aylin BİCAN DEMİR.....	189
Sagittal Denge ile Multifidus Kas Dejenerasyonu Arası İlişki Zafer SOYDAN, Emru BAYRAMOĞLU.....	193
Ksantogranülatöz Kolesistit: Nadir Kolesistit Formu, Tek Merkez Deneyimi Fuat AKSOY, Ekrem KAYA.....	199
Eritrosit Süspansiyonlarının Depolanma Koşullarının T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu Üzerindeki Etkisi Hakan YILMAZ, Salih Haldun BAL, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ, Gözde ARSLAN, Fatma DOMBAZ, Levent Tufan KUMAŞ, Yasemin HEPER, Haluk Barbaros ORAL.....	205
Hiperemezis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Eş Desteği Algısı ile Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişki Ebru KÜÇÜK, Büşra CESUR.....	213
Kemoterapi Alan Meme Kanseri Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma Pınar ZORBA BAHÇELİ, Ayşe ARIKAN DÖNMEZ, Gamze ÜNVER, Sevgisun KAPUCU.....	221
Kurum Bakımında Olan ve Aile Yanında Olan Çocuk ve Ergenler: Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı Becerilerinin Değerlendirilmesi Mehtap EROĞLU, Neşe YAKŞI, Ümmügülüm GÜNDOĞDU.....	231
İntestinal Endometriozis Tanılı Olguların Klinikopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi Rabia DÖLEK, Nesrin UĞRAŞ, Özgen İŞİK.....	239
Hemşirelik Öğrencilerine Eğitimleri Sırasında Öğretilen Asepsi Uygulamalarının Covid -19 Pandemi Dönemindeki Bireysel Uygulamalarına Etkisi Ayşe SERPİCİ, Neriman AKANSEL, Nursel VATANSEVER, Vahit DALKIZAN.....	245
Pediyatrik Yaş Grubundaki Normal ve Atrofik Beyinlerde Global Beyin Atrofi İndeksinin Kranial MR Görüntüleri ile Değerlendirilmesi: Retrospektif MRG Çalışması Sefa İŞIKLAR, Güven ÖZKAYA, Senem ÖZDEMİR, Rifat ÖZPAR.....	255
OLGU BİLDİRİMİ	
Miyelom Zimba Gibi Gelir: Roy Adaptasyon Modeli Bir Olgu Sunumu Yasemin KARACAN, Hicran YILDIZ, Rıdvan ALİ.....	263
İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz Vakası: Olgu Sunumu Cem AÇAR, Aylin BABALIK.....	273
Amfizematöz Piyelonefrit: Olgu Sunumu Orçun Burak KARADAĞ, Mehmet ALTAN, Nihat KARAKOYUNLU, Alihan KOKURCAN, Adem SANCI, Ahmet Emin DOĞAN.....	277

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 49 / Sayı 2 / 2023

Volume 49 / Issue 2 / 2023

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN

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 2 / 2023

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN

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 Acibadem 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

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Alarm Yorgunluğu ve Etkileyen Faktörler Zeynep KIZILCIK ÖZKAN, Figen DİĞİN, Gökben OSMANLI KARBUZ.....	145
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı Cuma Bülent GÜL, Mehmet Çağatay ÇİÇEK.....	151
İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmüoglobulin G (İVİG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ.....	155
Egzersiz ve Üç Tip Diyetle İndüklenen Ülseratif Kolitten Korunma Modelinin Böbrek ve Karaciğer Üzerindeki Histopatolojik İncelenmesi Apoptoz ve Otofaji İndeksleri Rüstem ATEŞOĞLU, Gülben AKCAN, Sevil ÇAYLI, Mehmet Salih KAYA, Fahri BAYIROĞLU	161
Myricetin'in LNCaP Androjen Bağımlı Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması Özlem CESUR GÜNAY, Mücahit SEÇME	177
Pandemi Yoğun bakımda Çalışan Hemşirelerin Koronafobi Düzeyi ve Etkileyen Faktörler Aytül COŞAR ERTEM, Uğur ERTEM.....	183
Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Huzursuz Bacaklar Sendromunun Araştırılması Pınar UZUN USLU, Duygu ARSLAN MEHDİYEV, Gülgün UNCU, Zeynep AYAS ÖZÖZEN, Yasemin DİNÇ, Aylin BİCAN DEMİR	189
Sagittal Denge ile Multifidus Kas Dejenerasyonu Arası İlişki Zafer SOYDAN, Emru BAYRAMOĞLU	193
Ksantogranüloamatöz Kolesistit: Nadir Kolesistit Formu, Tek Merkez Deneyimi Fuat AKSOY, Ekrem KAYA	199
Eritrosit Süspansiyonlarının Depolanma Koşullarının T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu Üzerindeki Etkisi Hakan YILMAZ, Salih Haldun BAL, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ, Gözde ARSLAN, Fatma DOMBAZ, Levent Tufan KUMAŞ, Yasemin HEPER, Haluk Barbaros ORAL	205
Hiperemesis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Eş Desteği Algısı ile Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişki Ebru KÜÇÜK, Büşra CESUR	213
Kemoterapi Alan Meme Kanserli Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma Pınar ZORBA BAHÇELİ, Ayşe ARIKAN DÖNMEZ, Gamze ÜNVER, Sevgisun KAPUCU	221
Kurum Bakımında Olan ve Aile Yanında Olan Çocuk ve Ergenler: Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı Becerilerinin Değerlendirilmesi Mehtap EROĞLU, Neşe YAKŞI, Ümmügülsüm GÜNDOĞDU	231
İntestinal Endometriozis Tanılı Olguların Klinikopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi Rabia DÖLEK, Nesrin UĞRAŞ, Özgen IŞIK	239
Hemşirelik Öğrencilerine Eğitimleri Sırasında Öğretilen Asepsi Uygulamalarının Covid -19 Pandemi Dönemindeki Bireysel Uygulamalarına Etkisi Ayşe SERPİCİ, Neriman AKANSEL, Nursel VATANSEVER, Vahit DALKIZAN	245

Pedriatrik Yaş Grubundaki Normal ve Atrofik Beyinlerde Global Beyin Atrofi İndeksinin Kranial MR Görüntüleri ile Değerlendirilmesi: Retrospektif MRG Çalışması Sefa IŞIKLAR, Güven ÖZKAYA, Senem ÖZDEMİR, Rifat ÖZPAR.....	255
--	-----

OLGU BİLDİRİMİ

Miyelom Zimba Gibi Gelir: Roy Adaptasyon Modeli Bir Olgusu Sunumu Yasemin KARACAN, Hicran YILDIZ, Rıdvan ALİ.....	263
İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz Vakası: Olgusu Sunumu Cem AÇAR, Aylin BABALIK	273
Amfizematöz Piyelonefrit: Olgusu Sunumu Orçun Burak KARADAĞ, Mehmet ALTAN, Nihat KARAKOYUNLU, Alihan KOKURCAN, Adem SANCI, Ahmet Emin DOĞAN	277

Kapak Fotoğrafı: Sefa Işıklar ve ark. "Pedriatrik Yaş Grubundaki Normal ve Atrofik Beyinlerde Global Beyin Atrofi İndeksinin Kranial MR Görüntüleri ile Değerlendirilmesi: Retrospektif MRG Çalışması" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Alarm Yorgunluğu ve Etkileyen Faktörler

Zeynep KIZILCIK ÖZKAN¹, Figen DIĞIN², Gökben OSMANLI KARBUS³

¹ Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Edirne.

² Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kırklareli.

³ Trakya Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Postoperatif Yoğun Bakım Ünitesi, Edirne.

ÖZET

Yoğun bakım hemşirelerinin alarm yorgunluğu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı. Tanımlayıcı tipte olan araştırma bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde çalışan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 73 hemşirenin katılımıyla gerçekleştirildi. Veri toplama Hemşire Tanıtım Formu, Alarm Yorgunluğu Ölçeği kullanıldı. Araştırma verileri araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle hastane ortamında toplandı. Hemşirelerin yaş ortalaması 28,7±4,2 yıl, %58,9'u kadın ve yoğun bakım ünitesinde çalışma süreleri ortalama 64,5±39,3 aydı. Hemşirelerin Alarm Yorgunluğu Ölçeği toplam puan ortalamaları 19,2±5,7, olumlu tepki alt boyutu toplam puan ortalamaları 10,3±2,2 ve olumsuz tepki alt boyutu toplam puan ortalamaları 8,9±5,0 olarak bulundu. Alarm Yorgunluğu Ölçeği toplam puanı ile olumlu tepki alt boyutu ve olumsuz tepki alt boyut puan ortalamaları ile alarma bağlı rahatsızlık düzeyleri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki belirlendi ($p<0,05$). Yoğun bakım hemşirelerinin alarm yorgunluklarının ortalamasının altında olduğu görüldü. Hemşirelerin alarmlardan rahatsızlık düzeyi arttıkça alarm yorgunlukları artmaktadır. Hemşirelerde alarm yorgunluğuna neden olan faktörlerin ortaya çıkartılması ve bu durumları dikkate alarak alarm yönetimine yönelik çözümlerin oluşturulması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Alarm yorgunluğu, hasta güvenliği, yoğun bakım hemşireliği.

Alarm Fatigue of Intensive Care Nurses and Affecting Factors

ABSTRACT

It was done as a descriptive study in order to determine the alarm fatigue of intensive care nurses and the affecting factors. The descriptive study was conducted with the participation of 73 nurses working in the intensive care units of a university hospital and volunteering to participate in the study. Nurse information form and Alarm Fatigue Questionnaire were used in data collection. The research data were collected by the researcher in the hospital environment by face-to-face interview method. The mean age of the nurses was 28.7±4.2 years, 58.9% of them were women, and the mean working time in the intensive care unit was 64.5±39.3 months. Nurses' Alarm Fatigue Questionnaire total score average was 19.2±5.7, positive response sub-dimension total score average 10.3±2.2, and negative response sub-dimension total score 8.9±5.0. A weak positive correlation was determined between Alarm Fatigue Questionnaire total score, positive response sub-dimension and negative response sub-dimension mean scores and alarm-related discomfort levels ($p<0.05$). It was observed that the alarm fatigue of the intensive care nurses was below the average. As nurses' discomfort from alarms increases, their alarm fatigue increases. It can be suggested to reveal the factors that cause alarm fatigue in nurses and to create solutions for alarm management by taking these situations into account.

Keywords: Alarm fatigue, patient safety, critical care nursing.

Geliş Tarihi: 15 Mart 2023

Kabul Tarihi: 05 Temmuz 2023

Dr. Zeynep KIZILCIK ÖZKAN
Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Edirne, Türkiye
Tel.: 0284 213 30 42 (2118)
E-posta: zeynepkizilcik26@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Zeynep KIZILCIK ÖZKAN: 0000-0003-1892-241X

Figen DIĞIN: 0000-0003-1861-0221

Gökben OSMANLI KARBUS: 0000-0001-8745-7561

Sağlık kurumlarında kullanılan alarm sistemleri, hastada gelişebilecek potansiyel problemler ve tehlikeli durumlarda ses ve ışıklarla uyarı veren mekanizmalardır. Alarm sistemleri yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), hastaların mevcut sağlık durumundaki ani değişimleri belirleyerek ve uygun girişimleri gerçekleştirebilmek amacıyla sağlık profesyonellerini uyararak hasta güvenliğini sağlamak için kullanılmaktadır¹. Alarm üreten cihazlar yoğun bakım hemşiresi için çok değerlidirler².

Literatürde primer yoğun bakım hemşiresinin yoğun bakımda tedavi altında olan hastalara ait alarmlardan %30'una bir ve üzerinde yanıtı verdikleri³ ve alarmların %57.7'sinin hemşireler tarafından

yönetilmesi gereken alarmlar olduğu belirlenmiştir⁴. Jeong ve ark. çalışmalarında yoğun bakım hemşirelerinin orta veya daha yüksek düzeyde alarm yorgunluğu (40 üzerinden 29,1 puan) yaşadıkları bildirilirken, Ding ve ark. da benzer şekilde hemşirelerin orta düzey alarm yorgunluğu ve bu durumla ilişkili tükenmişlik yaşadıklarını belirtmişlerdir^{5,6}. Hemşireler çoklu alarm üreten tıbbi cihazlara bağlı hastaların bulunduğu karmaşık ortamda cihazların tüm alarmlarına yanıt vermekle sorumlu profesyonelleri olduklarından hemşirelerin alarm yönetimine yönelik davranışları, alarm yorgunluğunun oluşmasını etkilemektedir^{7,8}.

Dolayısıyla sık ve yanlış alarmlar çok yaygın olduğundan alarm sesleri hemşireler için duyulamayan beyaz gürültü haline gelebilmekte ve hemşirelerin aşırı yüklenmesine yol açabilmektedir^{5,9}. Hemşireler alarm yorgunluğun neden olduğu komplikasyonların ikincil kurbanı olmaktadır⁷. Ayrıca yanlış alarmlar “yakın geçmişte yanlış olduğu belirlenmiş alarmları önemsememek ve önceliklendirmemek” diye tabir edilen ağlayan kurt fenomenini ortaya çıkartmaktadır¹⁰. Sık ve yanlış alarmlar, alarm limitlerini uygun olmayan şekilde genişletilmesine ve alarmların devre dışı bırakılmasına neden olabilmektedir^{9,11}. Bu durum hemşirelerin hasta bakımına odaklanmasını engelleyerek hasta güvenliğini zedeleyebilmektedir¹². Alarm yorgunluğu hemşirelerin, yüksek sesli ve çoklu alarmlara uzun süreli maruz kaldığından gelişebilen fiziki yorulma, duyuşal aşırı yüklenme, bıkkınlık, duymak istememe ve bir süre sonra tükenmeyle birlikte duyarsızlaşması durumu olarak tabir edilmektedir¹³. Alarm yorgunluğu açısından risk altında olan yoğun bakım hemşireleri alarm yönetimiyle hasta güvenliğini doğrudan etkilemektedirler¹⁴. Alarm yorgunluğu hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına, yaralanmalarına ya da ölümlerine yol açabilmektedir¹⁰.

Alarm yorgunluğu, Amerikan Yoğun Bakım Hemşireleri Birliği (AACN), Ortak Komisyon ve Acil Bakım Araştırma Enstitüsü (ECRI) tarafından tanınan hasta güvenliğini ve çalışan sağlığını tehdit eden önemli bir sorun olarak ele alınmaktadır^{1,13,15,16}. Alarm yorgunluğunun hasta güvenliği ile ilişkisi nedeniyle güncelliğini koruduğu konuyu ele alan yayın sayısının ulusal kapsama yeterli olmadığı¹⁷ hemşirelerin alarm yorgunluklarının geçerli ölçüm araçları ile değerlendirilmesi gerektiği¹⁸ belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım hemşirelerinin alarm yorgunluğu düzeyini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma tipi ve örneklem

Tanımlayıcı tipteki araştırmanın verileri bir üniversite hastanesinin cerrahi YBÜ'leri, anestezi YBÜ, postoperatif YBÜ ve kalp damar cerrahi YBÜ'de çalışan hemşirelerin katılımıyla Aralık-Ocak 2023 tarihleri arasında toplandı. Araştırmanın evrenini ilgili yoğun bakım ünitelerinde aktif olarak çalışan toplam 77 hemşire oluşturdu. Çalışmada tüm hemşirelere ulaşılması hedeflendi. Araştırmanın örneklemini araştırmaya katılmaya gönüllü 73 yoğun bakım hemşiresi oluşturdu.

Veri toplama araçları

Hemşire Tanıtıcı Bilgi Formu

Formlar hemşirelere ait bireysel değişkenleri ve alarm sistemine ilişkin verileri sorgulayan toplam 18 maddeden oluşmaktadır. Form soruları literatür^{19,20} doğrultusunda araştırmacılarca hazırlandı. Formda sayısal derecelendirme (0-10) skalasıyla değerlendirilen 1 adet soru yer almaktadır. Hemşirelerin alarma bağlı rahatsızlık düzeyini sorgulayan soru “0” hiç rahatsız olmuyorum ve “10” dayanılmaz derecede rahatsız oluyorum” şeklinde puanlandırıldı.

Alarm Yorgunluğu Ölçeği (AYÖ)

Torabizadeh ve ark. (2017) tarafından geliştirilmiş olan ölçek, yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerde alarm kaynaklı psikolojik baskıyı belirlemek amacıyla kullanılmaktadır²¹. Alan ve ark. (2021) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır²⁰. Ölçek 5'li Likert tipte “0” hiçbir zaman, “4” her zaman şeklinde puanlanmaktadır. Ölçekten alınacak puanlar 0- 48 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar, hemşirelerin daha yüksek alarm yorgunluğu yaşadıklarını göstermektedir. Ölçeğin alarmları azaltmaya yönelik klinik uygulamaları içeren olumlu tepki alt boyutu ve alarmları artırmaya yönelik uygulamaları içeren olumsuz tepki alt boyutu olmak üzere iki alt boyutu bulunmaktadır. Ölçekte ters madde yer almamaktadır. Cronbach alfa değeri ölçeğin toplamı için 0,71, olumlu tepki alt boyutu için 0,63 ve olumsuz tepki alt boyutu için 0,74 olarak bulunmuştur^{19,20}. Bu çalışmada AYÖ toplam puan ortalamaları için Cronbach alfa değeri 0,69 olarak belirlendi.

Veri toplama

Veri toplama sürecinin başlangıcında araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında hemşirelere yazılı bilgi verildi, çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunu yazılı beyan eden katılımcılar araştırmaya dahil edildi. Veri toplamada “Hemşire Tanıtım Formu”, “Alarm

Yoğun Bakımda Alarm Yorgunluğu

Yorgunluğu Ölçeği” kullanıldı. Araştırma öncesinde ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini gerçekleştiren Hande Alan’dan mail yoluyla izin alındı. Araştırmacı, hemşireleri dinlenme zamanları içerisinde dinlenme odalarında ziyaret etti ve hemşirelerin hastanedeki çalışma saatleri içerisinde ölçek formlarını hemşirelere vererek ve yazılı olarak doldurmalarını istedi. Ölçekteki tüm sorulara cevap verildiğinden emin olduktan sonra veri toplama işlemi sona erdirildi. Veri toplama formlarının doldurulması yaklaşık 5-10 dakikada tamamlandı.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum nitel veriler için frekans ve yüzde kullanılarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testiyle belirlendi. AYÖ toplam ve alt boyut puanlarının gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılırken, AYÖ toplam ve alt boyut puanları ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: USA) ile gerçekleştirildi.

Etik yaklaşım

Araştırma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (protokol kodu: 2022/361, karar no: 21/18 ve tarih: 31.10.2022) ve üniversite hastanesinden (sayı: E-79056779-600-365152 ve tarih: 01.12.2022) izin alındı. Hemşirelere verdikleri bilgilerin yalnız bu araştırma kapsamında bilimsel amaçla kullanılacağı ve üçüncü şahıslarla paylaşılmayacağı bilgisi verildi. Araştırma kapsamında Helsinki Deklarasyonu prensiplerine ve etik kurul yönergelerine uygun hareket edildi.

Bulgular

Yoğun bakım hemşirelerinin yaş ortalaması $28,7 \pm 4,2$ yıl, %58,9’u kadın ve %64,4’ü lisans mezunu idi. Hemşirelerin YBÜ’de çalışma süreleri ortalama $64,5 \pm 39,3$ aydı (Tablo I). Hemşirelerin AYÖ toplam puan ortalamaları $19,2 \pm 5,7$, olumlu tepki alt boyutu toplam puan ortalamaları $10,3 \pm 2,2$ ve olumsuz tepki alt boyutu toplam puan ortalamaları $8,9 \pm 5,0$ olarak bulundu (Tablo II). Hemşirelerin AYÖ toplam, olumlu tepki alt boyutu ve olumsuz tepki alt boyut puan ortalamaları ile bazı özellikleri karşılaştırıldığında ölçeğin toplam ve alt boyut puan ortalamalarının değişkenlik göstermediği belirlendi ($p > 0,05$) (Tablo

III). Hemşirelerin alarma bağlı rahatsızlık düzeyleri ile AYÖ toplam ($r=0,380; p=0,001$), olumlu tepki alt boyut ($r=0,305; p=0,009$) ve olumsuz tepki alt boyut ($r=0,300; p=0,010$) puanları ile arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki belirlendi (Tablo IV).

Tablo I. Hemşirelerin sosyodemografik özellikleri (n=73)

Özellikler		n(%)
Yaş	Ort±SS	28.7±4.2
Cinsiyet	Kadın	43(58.9)
	Erkek	30(41.1)
Eğitim	Meslek lisesi	16(21.9)
	Lisans	47(64.4)
	Lisansüstü	10(13.7)
Çalışılan birim	Cerrahi YBÜ I	22(30.1)
	Cerrahi YBÜ II	15(10.5)
	Kalp damar cerrahi YBÜ	13(17.8)
	Anestezi YBÜ	12(16.4)
	Postoperatif YBÜ	11(15.1)
Sorumlu olduğu hasta sayısı	0 (sorumlu hemşire)	5(6.8)
	2	68(93.2)
Alarm sistemleri ve yönetimi ile ilgili eğitim alma durumu	Evet	12(16.4)
	Hayır	61(83.6)
Alarmlarla ilgili hasta güvenliği problemi yaşanma durumu	Evet	10(13.7)
	Hayır	63(86.3)
Haftalık çalışma saati	Ort±SS	47.0±4.60
Hemşire olarak çalışma süresi (ay)	Ort±SS	81.4±45.3
YBÜ’de çalışma süresi (ay)	Ort±SS	64.5±39.3
Alarma bağlı rahatsızlık düzeyi	Ort±SS	4.76±2.35

SS: Standart sapma, n: Hemşire sayısı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo II. Hemşirelerin Alarm Yorgunluğu Anketi toplam ve alt boyut puan ortalamaları (n=73)

Ölçek ve alt boyutları	Madde sayısı	Ort±SS
Alarm Yorgunluğu Anketi	12	19.2±5.7
Olumlu tepki alt boyutu	4	10.3±2.2
Olumsuz tepki alt boyutu	8	8.9±5.0

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Tablo III. Hemşirelerin Alarm Yorgunluğu Ölçeği toplam ve alt boyut sıra ortalamalarının bazı özelliklere göre karşılaştırılması (n=73)

Özellikler		Alarm Yorgunluğu Ölçeği		Olumlu tepki alt boyutu		Olumsuz tepki alt boyutu	
		Sıra ortalamaları	p, test değeri	Sıra ortalamaları	p, test değeri	Sıra ortalamaları	p, test değeri
Cinsiyet	Kadın	36.80	p:0.924	36.99	p:0.995	37.19	p:0.928
	Erkek	37.28	U:636.500	37.02	U:644.500	36.73	U:637.000
Eğitim	Meslek lisesi	33.88	p:0.489 X ² :1.432	38.06	p:0.914 X ² :0.181	31.55	p:0.313 X ² :2.321
	Lisans	39.16		37.16		39.80	
	Lisansüstü	31.85		34.55		62.40	
Çalışılan birim	Cerrahi YBÜ I	39.80	p:0.110	36.36	p:0.132	38.64	p:0.486
	Cerrahi YBÜ II	35.80	X ² :7.543	34.47	X ² :7.084	38.80	X ² :3.450
	Kalp damar cerrahi YBÜ	27.33		32.08	29.71		
	Anestezi YBÜ	30.50		31.23	31.86		
	Postoperatif YBÜ	48.08		50.42	43.23		
Sorumlu olduğu hasta sayısı	0	48.60	p:0.216	54.40	p:0.057	42.60	p:0.559
	2	36.15	U:122.000	35.72	U:83.000	36.59	U:142.000
Eğitim alma durumu	Evet	37.21	p:0.970	41.42	p:0.424	31.50	p:0.324
	Hayır	36.96	U:363.500	36.13	U:313.000	38.08	U:300.000
Hasta güvenliği problemi yaşama durumu	Evet	38.95	p:0.754	35.95	p:0.864	39.95	p:0.635
	Hayır	36.69	U:295.500	37.17	U:304.500	36.53	U:285.500

U: Mann Whitney U testi, X²: Kruskal Wallis testi

Tablo IV. Hemşirelerin Alarm Yorgunluğu Anketi toplam ve alt boyut puan ortalamaları ile bazı özellikler arasındaki ilişki (n=73)

Özellikler	Ölçekler					
	Alarm Yorgunluğu Anketi		Olumlu tepki alt boyutu		Olumsuz tepki alt boyutu	
Yaş	p=0.172	r=0.161	p=0.666	r=0.051	p=0.167	r=0.163
Haftalık çalışma saati	p=0.825	r=0.026	p=0.159	r=-0.167	p=0.720	r=0.043
Hemşire olarak çalışma süresi	p=0.455	r=0.089	p=0.679	r=-0.049	p=0.418	r=0.096
YBÜ'de çalışma süresi	p=0.711	r=-0.044	p=0.574	r=-0.067	p=0.630	r=0.057
Alarma bağlı rahatsızlık düzeyi	*p=0.001	r=0.380	*p=0.009	r=0.305	*p=0.010	r=0.300

r: Spearman Korelasyon analizi, *: p<0.05

Katılımcıların %83,6'sı alarmlar ve alarm yorgunluğu nedeniyle hasta güvenliği problemi yaşanabildiği ve %21,9'u alarmların duyulmadığı ve kaçırıldığı vakaların sık olduğu konusunda fikir beyan etmişlerdir. Hemşirelerin alarmları etkili yönetebilmelerini sıklıkla çevresel gürültü varlığının (%79,4), çok alarmlı cihaz kullanıldığında hangi cihazın alarm verdiğini anlamının kafa karışıklığı yaratmasının (%31,5) ve sık ve yanlış alarmlar nedeniyle dikkat dağınıklığı oluşmasının (27,3) etkilediği belirlenmiştir (Tablo V).

Tablo V. Hemşirelerin alarm yönetiminde engel gördüğü durumlar (n=73)

Engeller	Tamamen katılıyorum	Katılıyorum	Fikrim yok	Katılmıyorum	Hiç katılmıyorum
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Çevresel gürültü varlığı	22(30.1)	36(49.3)	1(1.4)	10(13.7)	4(5.5)
Bir hastaya ait çok alarmlı cihaz kullanıldığında hangi cihazın alarm verdiğini anlamının kafa karıştırıcı olması	6(8.2)	17(23.3)	4(5.5)	34(46.6)	12(16.4)
Sık ve yanlış alarmların dikkat dağınıklığına yol açması	5(6.8)	15(20.5)	1(1.4)	36(49.3)	16(21.9)
Alarmlara yanıt vermede personel sayısını yetersiz oluşu	3(4.1)	10(13.7)	2(2.7)	42(57.5)	16(21.9)
Alarm parametrelerini hastalara özgü olarak özelleştirmede zorlanma	1(1.6)	7(9.6)	4(5.5)	27(37.0)	34(46.6)
Alarm sistemleri ve yönetimi konusunda bilgi eksikliği	1(1.4)	2(2.7)	1(1.4)	38(52.1)	31(42.5)
Alarmlara yanıt vermede personel hızlı olmaması	0(0)	11(15.1)	2(2.7)	33(45.2)	27(37.0)

n: Hemşire sayısı

Tartışma ve Sonuç

Araştırmada hemşirelerin AYÖ toplam puan ortalamaları $19,2 \pm 5,7$ ile ortalamanın altında olduğu bulundu. Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerde AYÖ puan ortalaması $21,11 \pm 6,83$ olarak belirlenmiş ve hemşirelerin alarm yorgunluğu yaşadıkları belirlenmiştir⁶. AYÖ toplam puan ortalamalarının Seifert ve ark. (2021) çalışmasında $30,59 \pm 5,56$ ile orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir²². Farklı ölçüm araçları ile değerlendirilen alarm yorgunluğu düzeyinin Bi ve ark. (2020) çalışmasında $27,70 \pm 2,19$ ile ortalamanın üzerinde¹⁴, Jeong ve Kim'in (2022) çalışmasında orta ya da yüksek düzeyde olduğu belirlenirken⁵, Cho ve ark. (2016) çalışmasında $24,3 \pm 4,0$ ile hemşirelerin klinik alarmlar nedeniyle kendilerini biraz yorgun hissettikleri bildirilmiştir²³. Sonuç olarak hemşireler alarm yorgunluğu yaşamaktadırlar.

Araştırmada hemşirelerin alarm yorgunluk düzeylerinin sosyodemografik değişkenlere göre farklılık göstermediği ve benzer şekilde Cho ve ark. (2016) çalışmasında da bulgumuzun desteklendiği görülmektedir²³. Ancak çalışmaların örneklemelerini oluşturan hemşirelerin farklı özelliklere sahip olması (mesleki deneyim süresi, eğitim alma durumu vb.)²³, cihazların teknolojik donanımındaki farklılıklar gibi değişiklikler nedeniyle çalışma sonuçları arasında hemşirelerin alarm yorgunluğu değişik düzeylerde belirlenmiş olabilir. Çalışmada hemşirelerin alarma bağlı rahatsızlık düzeyi $4,76 \pm 2,35$ ile ortalamanın altında bulunurken, yeni koronavirüs hastalığı (COVID) pandemisi sürecinde COVID yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerde ise bu değer $7,12 \pm 2,60$ olarak bulunmuştur²⁴. AYÖ toplam, olumlu tepki alt boyutu ve olumsuz tepki alt boyut puan ortalamaları ile alarma bağlı rahatsızlık düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki belirlenirken, benzer şekilde Akturan ve ark. (2022) çalışmasında AYÖ toplam ve alt boyutlarından alınan puan ortalamaları ile yoğun bakımda alarma bağlı rahatsızlık düzeyi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur²⁴. Çalışma sonuçları yoğun bakım hemşirelerinin alarma bağlı rahatsızlıkları arttıkça alarm yorgunluklarının arttığını göstermektedir. Katılımcıların %83,6'sı alarmlar ve alarm yorgunluğu nedeniyle hasta güvenliği problemi yaşanabileceğini düşünmekteyken, başka bir çalışmada hemşireler hasta güvenliği sorunlarının %44'ünün alarm yorgunluğundan kaynaklandığını konusunda fikir beyan etmişlerdir²⁵. Çalışmada alarmların duyulmadığı ve kaçırıldığı vakaların sık olduğuna hemşirelerin %21,9'u katılırken, Dee ve ark. (2022) çalışmalarında hemşirelerin %16,5'ü bu konuda hemfikir olduğunu bildirmiştir¹⁵. Kalitatif bir çalışma sonucuna göre; yoğun bakım hemşireleri rahatsız edici alarmların hemşirelerin alarmlara yanıt vermelerini ve hasta bakımını geciktirerek hasta

güvenliğini tehlikeye attığını ifade etmişlerdir²⁶. Çalışma sonuçları alarm yorgunluğunun ve yanlış alarmların hasta güvenliği sorunlarına yol açtığına dikkat çekmektedir. Hemşirelerin alarmları etkili yönetebilmelerini engelleyen faktörler arasında ilk üç sırada; çevresel gürültü varlığı (%79,4), çok alarmlı cihaz kullanıldığında hangi cihazın alarm verdiğini anlamının kafa karıştırıcı olması (%31,5) ve sık ve yanlış alarmlar nedeniyle dikkat dağınıklığının oluşması (%27,3) yer aldı. Dee ve ark. (2021) çalışmasındaysa alarmları düzgün ayarlama zorlanmak, alarm sistemleri hakkında bilgi eksikliği yaşamak, alarmları işitmede, alarm kaynağını bulmada ve alarmı önceliklendirmede zorlanma ilk sıralarda yer alan engeller olarak tespit edilmiştir¹⁵. Cho ve ark. (2016) çalışmasında ise en önemli engeller; alarm limitlerini özelleştirmede zorlanmak, gürültü, alarmlara aşırı güvenmek vb. olarak sıralanmıştır²³. Funk ve ark. (2014) çalışmasında sık ve yanlış alarmlar nedeniyle dikkat dağınıklığının oluşması ve alarm kaynağını belirlemede zorlanma alarmların yönetimini olumsuz etkileyen etkenler arasında ilk sıralarda yer almıştır⁹. Jeong ve Kim (2022) ise yoğun ve yanlış alarmların dikkat dağınıklığı yaratmasını ve yetersiz personel sayısını, alarm yönetimini zorlaştıran en önemli nedenler olarak hemşireler tarafından atfedildiğini belirlemiştir⁷. Sonuç olarak sık ve yanlış alarmlar hemşirelerin dikkatini dağıtmakta ve alarm yönetimini zorlaştırmaktadır. Deb, Claudio, Deb ve Diegel (2021) çalışmalarında katılımcılar akıllı alarm (%84,6) ve merkezi sistem ile alarm yönetimi (%69,2) kullanmanın rahatsız edici alarmların azaltılmasına yardımcı olabileceğini düşünmektedir¹¹.

Kısıtlılıklar

Araştırma tek bir merkezde ve gönüllü hemşirelerin katılımıyla gerçekleştirildiğinden tüm yoğun bakım hemşirelerine genellenemez.

Yoğun bakım hemşirelerinin alarm yorgunluk düzeyleri ortalamanın altındadır. Hasta güvenliği hedefleri içerisinde yer alan alarm sistemlerinin iyileştirilmesi kapsamında; hemşirelerde alarm yorgunluğuna yol açan yanlış alarm sayılarının azaltılması, sistemlerin teknolojik olarak iyileştirilmesi, hemşirelerin eğitimlerle alarm yorgunluğu konusunda farkındalıklarının artırılması ve alarm sistemlerini doğru yönetebilme becerisi kazandırılması önerilebilir.

Ayrıca alarm yorgunluğunu tetikleyebilecek olası faktörlerin kontrol altına alınması, çevresel gürültünün kontrol altına alınması vardiya sürelerinin uzun tutulmaması gibi önlemler yoğun bakım hemşirelerinde alarm yorgunluğunun azaltılmasında alınabilecek diğer önlemler olarak önerilebilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 31.10.2022
Karar No: 21/18

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Z.K.Ö., F.D., G.O.K.; Veri toplama ve işleme: Z.K.Ö., F.D., G.O.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: ZKÖ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Z.K.Ö., F.D., G.O.K
Destek ve Teşekkür Beyanı:
Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.
Çıkar Çatışması Beyanı:
Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ergezen FD, Kol E. Nurses' responses to monitor alarms in an intensive care unit: An observational study. *Intensiv Crit Care Nurs* 2020;59:102845. doi:10.1016/j.iccn.2020.102845
2. Wysocki CJ, Fen S. Critical Care Nurses' Thinking Process To Trouble Shoot Physiologic Monitor Alarms. [doctoral dissertation]. Tucson, United States of America: The University of Arizona; 2021.
3. Gül G, İntepeler Ş. Yoğun bakımda monitör alarmları ve hemşirelerin alarm yönetimi: gözlemsel bir çalışma. *Journal of Health and Nursing Management* 2021;8(3):429-38. doi:10.54304/SHYD.2021.60252
4. Unal A, Arsavva EM, Caglar G, Topcuoglu MA. Alarms in a neurocritical care unit: a prospective study. *J Clin Monit Comput* 2022;36(4):995-1001. doi:10.1007/s10877-021-00724-x
5. Jeong YJ, Kim H. Critical care nurses' perceptions and practices towards clinical alarms. *Nursing in Critical Care* 2023;28(1):101-8. doi:10.1111/nicc.12751
6. Ding S, Huang X, Sun R, et al. The relationship between alarm fatigue and burnout among critical care nurses: A cross-sectional study. *Nursing in Critical Care* <https://doi.org/10.1111/nicc.12899> (Erken görünüm)
7. Movahedi A, Sadooghiasl A, Ahmadi F, Vaismoradi M. Smart care for dealing with nurses' alarm fatigue in the intensive care unit. *J Nurs Scholarsh* <https://doi.org/10.1111/jnu.12870> (Erken görünüm)
8. Yue L, Plummer V, Cross W. The effectiveness of nurse education and training for clinical alarm response and management: a systematic review. *J Clin Nurs* 2016;26(17-18): 2511-26. doi:10.1111/jocn.13605
9. Funk M, Clark JT, Bauld TJ, Ott JC, Coss P. Attitudes and practices related to clinical alarms. *Am J Crit Care* 2014;23(3):e9-e18. <https://doi.org/10.4037/ajcc2014315>
10. Ruskin K, Hueske-Kraus, D. Alarm fatigue: impacts on patient safety. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2015;28(6):685-90. doi:10.1097/ACO.0000000000000260
11. Deb C, Claudio D, Deb S, Diegel E. A framework to assess alarm fatigue indicators in critical care staff. *Critical Care Explorations*, 2021;3(6):e0464 doi:10.1097/CCE.0000000000000464
12. Joy S, Subhashni D. Customizing cardiac monitoring alarms increases patient and nurse satisfaction. *Am J Nurs* 2014;114(6):53. doi:10.1097/01.NAJ.0000450432.05007.a1
13. Ergezen FD, Kol E. Yoğun bakım hemşirelerinde alarm yorgunluğu ve yönetimi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 2019;23(1):43-9.
14. Bi J, Yin X, Li H, et al. Effects of monitor alarm management training on nurses' alarm fatigue: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2020;29(21-22):4203-16. doi:10.1111/jocn.15452.
15. Dee SA, Tucciarone J, Plotkin G, Mallilo C. Determining the impact of an alarm management program on alarm fatigue among ICU and telemetry RNs: An evidence based research project. *SAGE Open Nursing* 2022;8:23779608221098713. doi:10.1177/23779608221098713
16. Emergency Care Research Institute (ECRI) Top 10 Patient Safety Concerns 2022. https://assets.ecri.org/PDF/Solutions/Patient-Safety-Organization/2022_Top10PatientSafetyConcerns_final2.pdf. 2022. Yayınlanma tarihi 2022. 15 Ocak 2022'de erişildi.
17. Aykut Z, VAN Giersbergen, MY. Alarm yorgunluğu konusunda yapılan araştırmaların bibliyometrik analizi: Web of science örneği. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2022;26(3):111-8.
18. Nyarko BA, Nie H, Yin Z, Çay X, Yue L. The effect of educational interventions in managing nurses' alarm fatigue: An integrative review. *J Clin Nurs* (in press, 15.08.2022) doi:10.1111/jocn.16479
19. Casey S. Critical care nurses' knowledge of alarm fatigue and practices towards alarms: A multicentre study. *Intensive Crit Care Nurs* 2018;48:36-41. doi: 10.1016/j.iccn.2018.05.004
20. Alan H, Şen HT, Bilgin O, Polat Ş. Alarm Fatigue Questionnaire: Turkish validity and reliability study. *IGUSABDER*, 2021;15:436-45. doi:10.38079/igusabder.981451
21. Torabizadeh C, Yousefina A, Zand F, Rakhshan M, Fararoei M. A nurses' alarm fatigue questionnaire: development and psychometric properties. *J Clin Monit Comput* 2017; 31(6):1305-12. doi:10.1007/s10877-016-9958-x
22. Seifert M, Tola DH, Thompson J, McGugan L. Effect of bundle set interventions on physiologic alarms and alarm fatigue in an intensive care unit: a quality improvement project. *Intensive Crit Care Nurs* 2021;67:103098 doi:10.1016/j.iccn.2021.103098
23. Cho O, Kim H, Lee Y, Cho I. Clinical alarms in intensive care units: perceived obstacles of alarm management and alarm fatigue in nurses. *Healthc Inform Res* 2016;22(1):46-53. doi:10.4258/hir.2016.22.1.46
24. Akturan S, Güner Y, Tuncel B, Üçüncüoğlu M, Kurt T. Evaluation of alarm fatigue of nurses working in the COVID-19 intensive care service: A mixed methods study. *J Clin Nurs* 2022;31:2654-62. doi:10.1111/jocn.16190
25. Alsuyayfi S, Alanazi A. Impact of clinical alarms on patient safety from nurses' perspective. *Informatics in Medicine* 2022;32:101047. doi:10.1016/j.imu.2022.101047
26. Lopez-Espuela F, Rodriguez-Martin B, Garcia JL, et al. Experiences and mediating factors in nurses' responses to electronic device alarms: A phenomenological study. *J Nurs Manag* 2022;30(5):1303-16. doi:10.1111/jonm.13614

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı

Cuma Bülent GÜL¹, Mehmet Çağatay ÇİÇEK²

¹ SBÜ Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas EAH, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH), kalıtsal böbrek hastalıkları arasında en yaygın görülenidir. Böbreklerde çok sayıda kist oluşumu ve gelişimi ile karakterize sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır. ODPBH prognozunu belirlemede yaygın olarak Mayo sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT), ODPBH'da sık görülen taş hastalığını ortaya çıkarmada da faydalı olabilir. Nefroloji polikliniğinde takip edilen 69 ODPBH'lı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların Mayo evrelemesi yapılırken çekilen BT'leri incelendi. BT bazlı volüm böbrek hacimleri hesaplandı, kistik yapılar ve nefrolityazis açısından değerlendirildi. CKD-EPI formülüne göre glomerular filtrasyon hızları hesaplandı (eGFR), hastalar ODPBH'nın ekstra-renal bulguları açısından tarandı. Hastaların yaş ortalaması 47±13 yıl saptandı, %45'i (n=31) kadın cinsiyetindeydi. Hastaların %34.8'inde (n=24) böbrek taşı saptandı, taş olanların %25'i bilateral nefrolityazisdi. Total böbrek hacmi ile eGFR arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.6$, $p<0.001$). Taşı olan ve olmayan grup arasında eGFR ve total böbrek hacmi arasında farklılık saptanmadı, sırasıyla 87 (54-109) vs 83 (49-106) ml/dk/1.73m² ($p=0.805$), 961 mm³ (695-1936) vs 1219 mm³ (600-1663) ($p=0.623$). Sonuç olarak prognoz belirleme için yapılan hacim ölçümlemesinde BT kullanımı böbrek taşlarını belirlemede ilave bir fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: ODPBH. Nefrolityazis. Bilgisayarlı tomografi. Mayo evrelemesi.

Computed Tomography Use in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

ABSTRACT

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disease. It is a systemic and progressive disease characterized by the formation and development of multiple cysts in the kidneys. The Mayo classification is widely used to determine the prognosis of ADPKD. Computed tomography (CT) can be used in this classification and may also be useful in revealing the common stone disease in ADPKD. 69 patients with ADPKD followed in the nephrology outpatient clinic were included in the study. CT scans of the patients taken during Mayo staging were examined. CT-based volume kidney volumes were calculated and evaluated in terms of cystic structures and nephrolithiasis. Glomerular filtration rates (eGFR) were calculated according to the CKD-EPI formula, and patients were screened for extra-renal signs of ADPKD. The mean age of the patients was 47±13 years, 45% (n=31) were female. Renal stones were detected in 34.8% (n=24) of the patients, and 25% of those with stones had bilateral nephrolithiasis. There was a significant negative correlation between total kidney volume and eGFR ($r=-0.6$, $p<0.001$). There was no difference in eGFR and total kidney volume between the group with and without stones, respectively, 87 (54-109) vs. 83 (49-106) ml/min/1.73m² ($p=0.805$), 961 mm³ (695-1936) vs. 1219 mm³ (600-1663) ($p=0.623$). As a result, the use of CT in volume measurement for prognosis may provide an additional benefit in detecting kidney stones.

Keywords: ADPKD. Nephrolithiasis. Computed tomography. Mayo staging.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 görülen, her iki böbrekte çok sayıda kist ile karakterize en

yaygın görülen otozomal dominant kalıtımla geçen % 100 penetransa sahip en sık görülen genetik böbrek hastalığıdır¹. ODPBH, kist sayısında ilerleyici artış ile karakterizedir ve kistler tüm nefron segmentlerinden kaynaklansa da, en sık toplayıcı kanallarda gelişir ve 60 yaşına kadar hastaların %50'sinde Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) gelişir. Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörü vardır. Bunlar arasında Hipertansiyon, obezite, sigara öyküsü, hematüri atağı, cinsiyet, mutasyon tipi ve böbrek hacmi en önemli prognoz belirteçleridir. Toplam böbrek hacmi (TBH), değiştirilemeyen önemli faktörlerden biridir².

Geliş Tarihi: 27 Mart 2023

Kabul Tarihi: 05 Temmuz 2023

Dr. Cuma Bülent GÜL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi,
Yüksek İhtisas EAH, Nefroloji BD
Tel.: 0533 653 05 60
E-posta: cumabulentgul@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Cuma Bulent GUL: 0000-0003-2467-9356

Mehmet Çağatay ÇİÇEK: 0000-0002-0471-5404

ODPBH'nin ilerlemesini tahmin etmek ve izlemek için en önemli prognostik faktörlerden biridir. TBH ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülebilir. Ultrasonografi operatör bağımlı olması ve teknik zorluk nedeni ile klinik pratikte hacim değerlendirmesinde tercih edilmez. TBH'yi hesaplamının kolay yöntemlerinden biri Mayo Klinik görüntülemesidir³. Elipsoid denklemini kullanan sınıflandırma MR veya BT kullanılarak TBH'nin birkaç dakika içinde ölçülmesine olanak tanır. BT ve MR benzer şekilde TBH hesaplasa da birbirlerine üstünlükleri vardır. BT daha az zaman alır ve birkaç saniye içinde tamamlanabilir ayrıca nefrolitiazis, kalsiyum sütü, duvar kireçlenmesi gibi eşlik eden diğer durumları MR'a göre daha iyi gösterir. Bununla beraber uzun vadede zararlı olabilecek X-ışınları kullanımını en önemli dezavantajdır⁴.

Nefrolitiazis ODPBH hastaların %20 ila %35'inde görülür. Taşlar hastaların üçte ikisinde semptomatiktir. Taşlar genellikle ürik asit ve/veya kalsiyum oksalattan oluşur. BT böbrek hacim hesaplaması yanında taşların en hassas şekilde saptanmasına olanak sağlar¹.

Bu çalışma, ODPBH hastalarında prognoz tayini için BT kullanılarak Mayo sınıflandırmasını ve taş sıklığını araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğinde ayaktan takip edilmekte olan 69 ODPBH'e sahip hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar renal ve extra renal komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastaların tamamından kan basıncı ölçümü, Vücut Kitle İndeksi hesaplaması yapıldı. Kan biyokimyası ile kreatinin değerinden CKD-EPI formülü ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Tüm hastaların sekiz saatlik açlık sonrası açlık kan glikozu ve lipid değerleri çalışıldı. Tüm hastalara Mayo klasifikasyonu ve taş değerlendirmesi için kontrastsız 6 mm kesit kalınlığına sahip ince kesitli BT taraması yapıldı. Derinlik, genişlik, sagittal ve koronal çaplar her böbrek için ölçüldü ve (<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> adresinden yararlanılarak böbrek hacimleri hesaplandı. Taşların üriner sistemde lokalizasyonu ve boyutu değerlendirildi. Atipik ODPBH varyantları, asit, tek taraflı böbrekleri olan, SDBY olan hastalar, böbrekler hareket nedeniyle görüntü artefaktı olan hastalar ve verileri eksik veya şüpheli olan hastalar çalışmaya alınmadı. İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), medyan (IQR 25-75), sayı (n) ve uygun olduğunda yüzde (%) olarak ifade edildi.

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 26 Ekim 2022 tarihinde 2020-15/16 nolu karar numarası ile alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 47 ± 13 yıl saptandı, hastaların % 45'i (n=31) kadın cinsiyetindeydi. Hastaların %34.8'inde (n=24) böbrek taşı saptandı. Böbrek taşı olan hastaların %25'inde (n=6) bilateral böbrek taşı görüldü. Hipertansiyon oranı tüm hastalar arasında % 60 (n=41), böbrek taşı olanlar arasında ise %45 saptandı. Hipertansiyon varlığı ile nefrolityasis arasında belirgin bir ilişki bulunamadı (p=0.093). Bilgisayarlı tomografi ile ölçülen derinlik, genişlik, sagittal ve koronal uzunluklar ile Mayo klinik web tabanlı böbrek hacim hesaplamasına göre medyan TBH 1063 mm^3 (653-1697) bulundu. Taşı olmayan grupta medyan böbrek volümü 961 mm^3 (695-1936), taşı olan grupta ise 1219 mm^3 (600-1663) saptandı ancak TBH açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0.623). Hastaların eGFR değeri ise medyan 86 ml/dk/1.73m^2 (51-108) hesaplandı. Her iki grup arasında renal fonksiyonlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı, sırasıyla 87 (54-109) vs 83 (49-106) ml/dk/1.73m^2 (p=0.805). TBH ve eGFR arasında belirgin bir negatif korelasyon saptandı (r=-0.6, p<0.001). Ancak TBH ile idrar yolu enfeksiyonları (İYE) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo II). Hastaların %27.58 (n=19)'inde İYE saptandı. Taş olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında İYE geçirme sıklıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı sırasıyla %42 vs %58 ($\chi^2=0.620$, p=0.431).

Tablo I.

		Nefrolityasis			
		Yok		Var	
		N %		N %	
Cinsiyet	Kadın	21	46.7%	10	41.7%
	Erkek	24	53.3%	14	58.3%
Hipertansiyon	Yok	15	33.3%	13	54.2%
	Var	30	66.7%	11	45.8%
Hematüri	Var	7	15.6%	7	29.2%
	Yok	38	84.4%	17	70.8%
İYE	Yok	34	75.6%	16	66.7%
	Var	11	24.4%	8	33.3%
Sigara	Halen kullanıyor	21	46.7%	4	16.7%
	Hiç Kullanmıyor	18	40.0%	14	58.3%
	Eski içici	6	13.3%	6	25.0%

Demografik veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Polikistik Böbrek Hastalığında BT

Tablo II. Korelasyon tablosu

	Total Böbrek Hacmi	GFR	İYE
Total Böbrek Hacmi	-	-0.600**	0.139
GFR		-	0.024
İYE			-

GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, İYE: idrar yolu enfeksiyonu. ** $p < 0.001$

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın en önemli bulgusu olan ODPBH'de taş sıklığı literatür ile uyumlu olarak % 34.8 oranında saptandı⁵. Nefrolitiazis insidansı, genel popülasyona kıyasla ODPBH'li hastalarda yaklaşık 5 ila 10 kat daha yüksektir. Artan üriner staz ve hipositratüri, düşük üriner pH ve anormal renal amonyum taşınması gibi metabolik bozukluklar, bu hastalarda nefrolitiazisin yüksek insidansını açıklar⁶. Farklı çalışmalarda ODPBH da nefrolitiazis prevalansı %8-35 oranlarında bildirilmiştir^{5,7,8}. Çalışmamızda renal ve extrarenal bulguların sıklığı literatür ile uyumlu bulundu.

Her iki grup arasında böbrek volümleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık saptanmadı ancak böbrek taşı olan grubun total böbrek volümleri daha yüksek olma eğilimindeydi. Böbrek taşı oluşumuyla böbrek volümü arasında bir ilişki olup olmadığı daha önce gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında total böbrek volümleri açısından fark yoktu.

Bu hastalarda bozuk anatomi ve sıklıkla parankimal ve kist duvar kalsifikasyonlarının görülmesi BT dışındaki modalitelerle nefrolitiazis tanısı koymak güçtür. BT, taş veya kireçlenme tespiti için en hassas görüntüleme tekniğidir. Son zamanlarda ODPBH hastalarında TBH'nin kullanımı Tolvaptan verilerinin açıklanması ile sıklaşmıştır⁹. TBH, manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi ile Mayo kliniğinin önerdiği sınıflandırma ile değerlendirilir. Mayo sınıflandırma sistemi, yüksek riskli hastaları belirlemek için tercih edilen yöntemdir. Hastaları, hastalık ilerlemesi açısından düşük riskten yüksek riske doğru beş sınıfa ayırır. Mayo sınıflandırma sistemi hastanın yaşını, boyunu ve toplam böbrek hacmini kullanır. Bu sistemde BT veya MR tercih edilebilir¹⁰.

Böbrek hacminin değerlendirmesi yanında BT ile özellikle obstrüksiyona neden olarak hızlı böbrek fonksiyon kaybına neden olabilecek taş varlığının saptanması ve tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi tanıda BT nin üstünlüklerindedir. Düşük radyasyon dozu protokolleri kullanılarak yapılan kontrastsız karın ve pelvis BT'si, nefrolitiazis şüphesi olan çoğu yetişkin için tercih edilen incelemedir. Bu düşük doz modalitesi ile ODPBH da taş değerlendirmesi yanında

en önemli prognoz göstergesi olan TBH da hesaplanabilir.

ODPKD tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri tolvaptandır. Bir vazopressin reseptör blokleri olan tolvaptanın böbrekte taş oluşumunu azaltabileceği Bargagli ve ark.¹¹ tarafından gösterilmiştir. Ancak bu çalışma görüntüleme yöntemi olarak MR kullanan Bern ODPKD veri tabanını kullandığından, çalışma sonucunda MR ile değerlendirmenin özellikle asemptomatik böbrek taşlarını belirlemede yetersiz olacağına dikkat çekilmiştir. BT ile değerlendirme tolvaptan alan hastalarda da öncelikli bir yöntem olarak düşünülebilir.

Kronik ve akut gelişen ağrılar ODPKD hastalarında sık görülür. Ağrının kaynağı çok çeşitli nedenlerden olabilir¹². Kist enfeksiyonları, kist içine kanama, taş ve taşa bağlı obstrüksiyon, kök basısı gibi nedenler olabileceği gibi, divertikülitler, karaciğer kistlerine bağlı ağrılar, safra kesesi problemleri bu hastalarda ağrının sebebi olabilir. BT bu hastalarda ağrı değerlendirilmesinde MR'a kıyasla hem daha çok bilgi verebilir hem de daha hızlıca ağrının kökenine bulmaya yarayabilir¹².

ODPKD hastalarında İYE sıklığı %30-60 arasında değişmekle beraber bu konuda yapılmış geniş çaplı çalışmalar yoktur¹³. Bizim çalışmamızda İYE oranı %27.8 oranında saptandı. Eray ve ark. iki ataktan fazla İYE geçiren 40 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında TBH ve GFR ile İYE atakları arasında belirgin bir bağlantı olduğunu buldular¹³. Ancak bizim çalışmamızda her iki değişkenle İYE arasında belirgin bağlantı saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızın primer amacının taş hastalığının saptanması olması ve hastaların sık İYE geçiren hastalardan seçilmemiş olması gösterilebilir. Öte yandan Eray ve ark. yaptığı çalışmada TBH hesaplanırken MR kullanılmış bu nedenle de nefrolitiazis sıklığını tam olarak saptayamamış olabilir. Biz çalışmamızda İYE ile nefrolitiazis varlığı arasında belirgin bir ilişki bulamadık. Bunun nedeni çalışmanın kesitsel olması ve primer amacının bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi saptamak üzere tasarlanmamış olması olabilir.

Sonuç olarak; ODPKD hastalarında tedavi başlanması için TBH tabanlı algoritmalar kullanılmaktadır. TBH ise hem BT hem de MR aracılığıyla ölçülebilir. BT aracılı ölçümün hızlı olması, kolay ulaşılabilir olması, radyolog olmayan hekimlerce de kolayca ölçümlenebilmesi, başta taş hastalığı olmak üzere yandaş hastalıkları gösterebilmesi nedeniyle MR görüntülemeye daha üstün olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu

Onay Tarihi: 26/10/2022

Karar No: 2020-15/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Chebib FT, Torres VE: **Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016**. *Am J Kidney Dis* 2016, **67**(5):792-810.
2. Müller RU, Benzing T: **Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art**. *Clin Kidney J* 2018, **11**(Suppl 1):i2-i13.
3. Sharma K, Caroli A, Quach LV, Petzold K, Bozzetto M, Serra AL, Remuzzi G, Remuzzi A: **Kidney volume measurement methods for clinical studies on autosomal dominant polycystic kidney disease**. *PLoS One* 2017, **12**(5):e0178488.
4. Magistroni R, Corsi C, Marti T, Torra R: **A Review of the Imaging Techniques for Measuring Kidney and Cyst Volume in Establishing Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression**. *Am J Nephrol* 2018, **48**(1):67-78.
5. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW: **Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease**. *Am J Kidney Dis* 1993, **22**(4):513-519.
6. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE: **Polycystic kidney disease**. *Nat Rev Dis Primers* 2018, **4**(1):50.
7. Levine E, Grantham JJ: **Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients**. *AJR Am J Roentgenol* 1992, **159**(1):77-81.
8. Nishiura JL, Neves RF, Elo SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP: **Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients**. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**(4):838-844.
9. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS: **Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**. *N Engl J Med* 2012, **367**(25):2407-2418.
10. Nadal Bosch J, Malcolm J, Moya M, Menowsky M, Dominici P: **The Importance of Radiologic Imaging Modalities in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease**. *Cureus* 2022, **14**(11):e31480.
11. Bargagli M, Dhayat NA, Anderegg M, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, Ferraro PM, Fuster DG: **Urinary Lithogenic Risk Profile in ADPKD Patients Treated with Tolvaptan**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020, **15**(7):1007-1014.
12. Hogan MC, Norby SM: **Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease**. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010, **17**(3):e1-e16.
13. Eroglu E, Kocyigit I, Cetin M, Zararsiz G, Imamoglu H, Bayramov R, Tastan S, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O: **Multiple urinary tract infections are associated with genotype and phenotype in adult polycystic kidney disease**. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019, **23**(10):1188-1195.

İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmünoglobulin G (İVİG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi*

Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ,
Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ

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

ÖZET

İntravenöz immünoglobulin G (İVİG) tedavisi verdiğimiz inflamatuvar romatizmal hastalık (İRH) tanılı hastaların özelliklerini, organ tutulumlarını ve verdiğimiz İVİG tedavisinin özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. Üçüncü basamak romatoloji kliniğinde İRH tanısıyla takip edilen, Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında en az 1 defa İVİG tedavisi almış, >18 yaş hastalar, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen toplam 33 hastanın %81,8'i (n=27) kadındı. Ortalama yaş 44,5±14,8 olarak saptandı. En sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grupları sistemik lupus eritematozus (SLE) (n=13, %39,4), idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) (n=8, %24,2) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (n=6, %18,2). İVİG tedavisi endikasyonu oluşturan en sık nedenler ise hematolojik tutulum (n= 9, %27,3) ve proksimal dirençli kas zayıflığıydı (n=8, %24,2). Sadece 2 (%6,1) hastada yan etki gelişmişti. Hastaların %48,5 (n=16)'inde kısmi yanıt, %27,3 (n=9)'ünde de tam yanıt mevcuttu. İVİG tedavisi sonrası metotreksat, azatiopürin ve siklofosamid kullanımında azalma mevcutken (sırasıyla p değerleri=0,022, 0,04, 0,03), rituksimab kullanımında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte artış mevcuttu. İVİG tedavisi, İRH hastalarında özellikle SLE, İİM ve ANCA ilişkili vaskülit gibi hastalıkların seyirindeki dirençli tutulumlarda güvenli bir tedavi olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dermatomiyozit. İnflamatuvar romatizmal hastalık, İntravenöz immünoglobulin. Polimiyozit. Sistemik lupus eritematozus.

Intravenous Immunoglobulin G (IVIG) Use in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Single Center Experience

ABSTRACT

We aimed to evaluate the characteristics of patients with inflammatory rheumatic disease (IRD) who received intravenous immunoglobulin G (IVIG) treatment, their organ involvement, and the characteristics of the IVIG treatment we gave. Patients aged >18 years who were followed up in a tertiary rheumatology clinic with a diagnosis of IRD, who received at least 1 course of IVIG treatment between January 2014 and December 2022, were reviewed retrospectively from the hospital registration system. Of the 33 patients included in the study, 81.8% (n=27) were female. The mean age was 44.5±14.8 years. The most common disease groups for which IVIG therapy was used were systemic lupus erythematosus (SLE) (n=13, 39.4%), idiopathic inflammatory myopathies (IIM) (n=8, 24.2%) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (n=6, 18.2%). The most common causes of IVIG treatment indication were hematological involvement (n= 9, 27.3%) and proximal resistant muscle weakness (n=8, 24.2%). Only 2 (6.1%) patients developed side effects. Partial response was observed in 48.5% (n=16) and complete response in 27.3% (n=9) of the patients. There was a decrease in the use of methotrexate, azathiopurine and cyclophosphamide after IVIG treatment (p values=0.022, 0.04, 0.03, respectively), while there was an increase in rituximab use, although there was no statistically significant difference. IVIG treatment seems to be a safe treatment in IRH patients, especially in refractory involvement in the course of diseases such as SLE, IIM and ANCA-associated vasculitis.

Keywords: Dermatomyositis. Inflammatory rheumatic disease. Intravenous immunoglobulin. Polymyositis. Systemic lupus erythematosus.

Geliş Tarihi: 18 Nisan 2023
Kabul Tarihi: 05 Temmuz 2023

* 19. Uludağ İç Hastalıkları Kış Kongresi'nde (02-05 Mart 2023, Grand Yazıcı Otel Uludağ/Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Salim MISIRCI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Görükle/Nilüfer/BURSA
Tel.: 0541 910 63 15 / 0224 295 15 42
E-posta: dr.salim-misirci@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Salim MISIRCI: 0000-0002-9362-1855
Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293
Belkis Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

İntravenöz immünoglobulin G (İVİG), çok sayıda sağlıklı donör serumundan hazırlanan bir kan ürünüdür. Üretici firmaya bağlı olarak farklılıklar olabilmekte birlikte, sıklıkla %95'ten fazla IgG ve çok az miktarlarda IgA veya IgM içerir. İVİG etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İVİG'in antijen bağlayıcı fragmanlar olarak bilinen Fab bölgesi üzerinden etkilerine baktığımızda; adezyon molekülü ve hücre yüzeyi reseptörü aracılı etkileşimleri etkileyerek, çeşitli proinflamatuvar sitokinleri ve aktive edilmiş kompleman protein yollarını nötralize ederek kompleman ve otoantikör aracılı doku hasarının azaltılmasını sağlamaktadır. Sabit fragmanı olarak bilinen Fc ile Fc-reseptörlerinin kompetitif blokajı ve doygunluğunun yanı sıra doğal immün efektör hücreler ve B-hücreleri üzerinde Fcy-reseptör ekspresyonunun modülasyonu diğer etki mekanizması gibi görünmektedir^{1,2}.

İVİG tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından immün yetmezlik, idiyoatik trombositopenik purpura, B hücreli kronik lenfositik lösemi ile ilişkili tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve multifokal motor nöropati hastalarında kas gücünü iyileştirilmesinde idame tedavi gibi endikasyonlarda onaylıdır³. Romatoloji pratiğinde ise, özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili Guillian-Barre sendromu (GBS), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün hemolitik anemi, diğer tedavilere yanıtız SLE organ tutulumları, gebe SLE hastalarında ise özellikle gebelik nedeniyle diğer tedavilerle ilgili kontrendikasyon durumlarında ve anti-Ro(SSA), anti-La(SSB) antikörlerine bağlı olarak fetüslerde gelişebilen atriyoventriküler kalp bloğunun tedavisinde etkili olup kullanılabilir. Bunların yanında kutanöz lupus eritematozus hastalarında da etkin görünmektedir. Kawasaki hastalığı, ANCA (Anti-nötrofil sitoplazmik antikör) ilişkili vaskülit, dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM) gibi idiyoatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) İVİG tedavisinin etkinliğinin gösterildiği ve kullanıldığı diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklardır (İRH)^{1,4,5}.

İVİG, genel olarak tedaviye dirençli İRH tutulumlarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan birinci sırada kullanılacak olan steroid veya hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARDs) kontrendike olduğu durumlarda da ilk sırada tedavi seçeneği olarak ön plana çıkabilmektedir⁶.

Bu çalışmamızda, kliniğimizde İVİG tedavisi verdiğimiz İRH'lerin özelliklerini, tedavi endikasyonu oluşturan organ tutulumlarını, kullanılan İVİG dozlarını, tedavi sonrası yan etki ve nüks oranlarını, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan steroid ve DMARDs tedavilerindeki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde İRH tanısıyla takip edilen, Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında en az 1 defa İVİG tedavisi almış, >18 yaş hastalar, yerel etik kurul onayı (11.04.2023, 2023-7/7) alındıktan sonra, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, komorbiditeleri, hangi İRH tanısıyla takip edildiği, İVİG endikasyonu oluşturan organ tutulumları ve tedavi sonrası yanıtları, yan etkiler ve nüks gelişimi, aldıkları İVİG dozları, İVİG tedavisinin kaçınıcı sırada kullanıldığı, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullandıkları diğer medikal tedaviler kaydedildi.

Hastaların komorbiditeleri değerlendirilirken sık görülen koroner arter hastalığı, diyabetes melitus ve hipertansiyonu olanların sayıları belirlendi. Ek farklı komorbiditeler ise diğer olarak kategorize edildi.

İVİG tedavisi öncesi ve sonrasındaki tam kan sayımı, tam idrar tahlili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarını içeren laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi endikasyon oluşturan ilgili organ tutulumları hematolojik tutulum, proksimal dirençli kas zayıflığı, pulmoner tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumu, renal tutulum ve disfaji olarak kategorize edildi. Retrospektif kayıtlardan İVİG için endikasyon oluşturan nedenin belirlenemediği hastalar, bilinmeyen olarak kategorize edildi.

Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar ve fizik muayene bulgularıyla birlikte romatoloji uzman hekim görüşüne göre belirlendi. Tedavi sonrası yanıtlar; tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıtız olarak kategorize edildi. İVİG tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında tam düzelme hali, tam yanıt olarak değerlendirildi. Kısmi yanıt; İVİG tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olan ancak klinik ve laboratuvar olarak belli bir seviyede organ tutulum bulgularının devam etmesi olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası, herhangi bir düzelme saptanmayan hastalar ise yanıtız olarak kabul edildi.

Tedavi sonrası nüksler için, İVİG verildikten sonra tam veya kısmi yanıt olarak değerlendirilen hastalarda, mevcut organ tutulumlarının tekrarlaması halinde nüks var, tekrarlama olmaması halinde ise nüks yok olarak kategorize edilerek kaydedildi.

İVİG tedavisi kaynaklı gelişen yan etkiler için, infüzyon sırasındaki hemşire gözlemlerindeki kayıtlar ve infüzyon sonrası ve sonrasındaki doktor kontrollerindeki hastane kayıtları tarandı ve kaydedildi.

Romatizmal Hastalıklarda İmmünooglobulin G

Hastaların İVİG dışındaki kullandıkları diğer medikal tedaviler, doktor kontrollerindeki kayıtlar ve Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu ilaç muafiyet rapor sistemleri taranarak kaydedildi. İVİG öncesi ve sonrası idame steroid dozları, prednizolon ve eş değeri olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistikle değerlendirildikten sonra, nicel değişkenlerin dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle saptandı. Yaş normal dağılım gösterdiğinden ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerle gösterildi. Nitel verilerin analizinde McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel veri hesaplamaları için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.28) paket programı kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların toplam %81,8'i (n=27) kadındı. Ortalama yaş 44,5±14,8 olarak saptandı. İRH dışında ek komorbidite olarak en sık hipertansiyon (n=17, %51,5) saptanırken, 3 (%9,1) hastada diyabetes melitus ve 1 (%3) hastada da koroner arter hastalığı mevcuttu.

Hastaların tanılarına bakıldığında en sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grubu SLE (n=13, %39,4) olarak saptandı. Diğer en sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grupları ise İİM (DM/PM) (n=8, %24,2) ve ANCA ilişkili vaskülit (n=6, %18,2).

İVİG tedavisi endikasyonu oluşturan en sık nedenler ise hematolojik tutulum (n= 9, %27,3) ve proksimal dirençli kas zayıflığıydı (n=8, %24,2). SLE (n=13) hastalarındaki en sık İVİG endikasyonu nedeni hematolojik tutulum (n=5) olup, ikinci en sık neden ise pulmoner tutulum (alveoler hemoraji) (n=4)'du. İİM (n=8) hastalarında tedavi endikasyonu oluşturan en sık nedenin, proksimal dirençli kas zayıflığı (n=6) olduğunu belirledik.

Kullandığımız İVİG dozlarına baktığımızda, hastaların tamamında (n=33, %100) 0,4 gr/kg/gün ardışık toplam 5 gün şeklinde uygulama yapılmıştı.

İVİG tedavisi, hastaların %72,7 (n=24)'sinde mevcut organ tutulumu için birinci basamak olarak steroid ve DMARDs tedavilerini kullanmış ancak yanıt alınmamış hastalarda, ikinci basamak olarak tercih edilmişti. Hastaların %21,2 (n=7)'sinde ise eşlik eden enfeksiyonlar nedeniyle immunsupresif tedavi verilmesinden çekinildiğinden, ilk planda İVİG tedavisi uygun görülmüştü.

Hastaların %48,5 (n=16)'inde kısmi yanıt alınırken, %27,3 (n=9)'ünde tam yanıt mevcuttu. Tedaviye yanıt alınamayan hastaların oranı %21,2 (n=7) olup, % 3 (n=1) hastada ise yanıt değerlendirmesi yapılmamıştır. İVİG tedavisi sonrası nüks, hastaların %15,2

(n=5)'sinde saptanmış ve yeniden İVİG tedavisi verilmiştir.

Tedaviye bağlı toplam 2 (%6,1) hastada yan etki gelişmiş olup, hastalardan birinde hipervolemi bulguları nedeniyle tedavi sonlandırılırken, diğer hastada ise bulantı ve baş dönmesi gibi şikayetler nedeniyle tedaviye ara verilip semptomatik tedavi sonrası infüzyona devam edilmişti. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, romatolojik hastalıklarının özellikleri ve ilgili organ tutulumları, İVİG tedavi dozları, yanıt, nüks ve yan etki gibi klinik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. İVİG tedavisi alan hastaların demografik özellikleri, romatolojik hastalıklarının özellikleri ve İVİG tedavisinin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Yaş, Ort. ± Std. Sap. (Min.: Maks.)	44,5 ± 14,8 (19, 76)
	n (%)
Cinsiyet	
- Kadın	27 (81,8)
- Erkek	6 (18,2)
Komorbiditeler	
- Koroner arter hastalığı	1 (3)
- Diyabetes melitus	3 (9,1)
- Hipertansiyon	17 (51,5)
- Diğer	16 (48,5)
Romatolojik hastalıkların özellikleri	
İnflamatuvar romatizmal hastalık tanısı	n (%)
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)	13 (39,4)
- İdiopatik inflamatuvar miyozit (Dermatomiyozit/Polimiyozit)	8 (24,2)
- ANCA ilişkili vaskülit	6 (18,2)
- Diğer	6 (18,2)
İVİG tedavisi endikasyonu için ilgili organ tutulumları	
- Hematolojik tutulum	9 (27,3)
- Proksimal dirençli kas zayıflığı	8 (24,2)
- Pulmoner tutulum	5 (15,2)
- Santral sinir sistemi tutulumu	4 (12,1)
- Periferik sinir sistemi tutulumu	2 (6,1)
- Renal tutulum	2 (6,1)
- Disfaji	1 (3)
- Bilinmeyen	2 (6,1)
İVİG dozu	n (%)
- 0,4 gr/kg/gün/5 gün	33 (100)
İVİG endikasyonları	n (%)
- Birinci sıra	2 (6,1)
- İkinci sıra	24 (72,7)
- Enfeksiyon	7 (21,2)
Tedavi yanıtı	n (%)
- Tam yanıt	9 (27,3)
- Kısmi yanıt	16 (48,5)
- Yanıtsız	7 (21,2)
- Değerlendirme yok	1 (3)
İVİG tedavisine bağlı yan etki	n (%)
- Var	2 (6,1)
- Yok	31 (93,9)
Yan etki nedeniyle İVİG tedavisinin kesilmesi	n (%)
- Var	1 (3)
- Yok	32 (97)
İVİG tedavisi sonrası nüks	n (%)
- Var	5 (15,2)
- Yok	28 (84,8)
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor İVİG: İntravenöz immünooglobulin Maks.:Maksimum Min.: Minimum Ort.: Ortalama Std.Sap.:Standart sapma	

İVİG tedavisi öncesi hastaların %97 (n=32)'sinde steroid kullanımı mevcuttu. İVİG tedavisi sonrası steroid kullanımına baktığımızda, ortalama steroid dozlarında azalma mevcut, ancak en az 5 mg/gün dozunda, hastaların %87,9 (n=29)'unda kullanılmaya devam etmekteydi (p>0.05). İVİG tedavisi sonrası hastaların aldıkları immunsupresif tedavi sayılarında azalma mevcut olup, metotreksat, azatiopürin ve siklofosfamid kullanım sayısının azalması istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri=0.022, 0.04, 0.03). Rituksimab kullanımında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla (p>0.05) birlikte artış mevcuttu. İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan medikal tedaviler Tablo II'de belirtilmiştir.

Tablo II. İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan medikal tedaviler

	İVİG tedavisi öncesi verilen medikal tedaviler	İVİG tedavisi sonrası verilen medikal tedaviler	
	n (%)	n (%)	p*
Steroid	32 (97)	29 (87,9)	0.250
Hidroksiklorokin	23 (69,7)	20 (60,6)	0.453
Metotreksat	15 (45,5)	6 (18,2)	0.022
Azatiopürin	19 (57,6)	7 (21,2)	0.040
Mikofenalat mofetil	12 (36,4)	7 (21,2)	0.227
Siklofosfamid	17 (51,5)	6 (18,2)	0.030
Ritüksimab	14 (42,4)	18 (54,5)	0.344

İVİG: İntravenöz immünoglobulin $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyindedir.
*McNemar ile değerlendirildi

Tartışma ve Sonuç

Kliniğimizde takip edilen İVİG tedavisi alan hastaların çoğunluğunu SLE ve diğer İRH hastalarında görülen dirençli hematolojik tutulumu olan hastalar oluşturmaktaydı. DM/PM hastalarında görülen proksimal dirençli kas zayıflığı, ikinci en sık tedavi endikasyonuydu. ANCA ilişkili vaskülit ise üçüncü en sık İVİG endikasyonu oluşturan hastalık grubuydu. İVİG tedavisi sıklıkla tedaviye dirençli organ tutulumu olan hastalarda ikinci sıra olarak kullanılmış ve İVİG dozları bütün hastalarda 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklinde uygulanmıştı.

SLE hastalarında yapılan bir çalışmada, 20 hastanın 17 (%85)'sinde ateş, artrit, trombositopeni ve nöropsikiyatrik belirtiler açısından İVİG tedavisinin etkili olduğu ifade edilmiştir⁷. Kutanöz lupus eritematozus tanısı olan 12 hastayla yapılan başka bir çalışmada, İVİG tedavisi sonrası, 5 hastada tam, 2 hastada kısmi ve 3 hastada sınırlı bir yanıt olduğu ve sonuç olarak İVİG tedavisinin kutanöz hastalık için yararlı olabileceği ifade edilmiştir⁸. Camara ve ark.⁹

tek merkezli, retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında 52 SLE hastasının 13'ünde hematolojik tutulum nedeniyle İVİG tedavisi verilmiş olup, cilt tutulumu (n=16)'ndan sonra en sık İVİG endikasyonu oluşturan tutulum olarak saptanmıştır. Cilt tutulumu için uygulanan İVİG tedavisinden belirgin fayda sağlanamazken, hematolojik tutulumda etkili olduğu ifade edilmiştir. Hastalara doz olarak, çalışmamızla aynı şekilde, 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklinde uygulama yapılmıştır. Çalışmamızda 13 SLE hastamızın 5'inde hematolojik tutulum nedeniyle İVİG tedavisi uygulanmış ve bunların da 4'ünde (%80) tam veya kısmi yanıt alınarak Camara ve ark. çalışmasına benzer şekilde etkili olduğunu gördük.

Miyozit hastalarında birinci basamak tedavi olarak sıklıkla steroidler kullanılmakta ancak steroid kontrendikasyonu olanlarda İVİG de birinci basamak seçenekler arasındadır. Birinci basamak ajanlarla tedaviye dirençli miyozit hastalarında İVİG ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır⁶. Kliniğimizde takip edilen hastaların tamamına bakıldığında; 24 hastada (%72,7), 8 İİM hastasının da yine çoğunluğunda (n=6,%75) literatürle uyumlu olarak ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştı. Farklı immünsupresif ajanlara dirençli DM'li 15 hastanın yer aldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hastanın 9'unda (%75) kas gücü ve nöromusküler semptomlarda belirgin iyileşme saptanmıştır¹⁰. 35 PM hastasının dahil edildiği bir çalışmada İVİG tedavisi ile hastaların 25 (%71,4)'inde kas gücünde önemli klinik iyileşme ve disfajisi olan 11 hastanın 8'inde tam düzelmeye olduğu ifade edilmiştir¹¹. Steroidlere rağmen aktif miyoziti olan 26 DM ve PM hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, İVİG ile plaseboya karşı kas gücünde anlamlı bir fayda olmadığı ancak İVİG alan hastaların kreatinin kinaz değerlerinin normalleşmesi ve hastaneden taburcu olma sürelerinin daha kısa olduğu ifade edilmiştir¹². Çalışmamızda 8 İİM tanılı hastamızın 6 (%75)'sında proksimal dirençli kas zayıflığı olup tedavi sonrası hepsinde tam veya kısmi yanıt alınmıştı. Disfajisi olan 1 hastamızda ise kısmi yanıt mevcuttu. İVİG, İİM (DM/PM) hastalarında diğer İRH tutulumlarında olduğu gibi endikasyon dışı olarak kullanılmaktaydı. Ancak DM hastalarında yapılan prospektif randomize kontrollü ProDERM çalışmasına¹³ istinaden İVİG tedavisi DM hastalarında FDA tarafından onaylanmıştır¹⁴.

ANCA ilişkili vaskülitlerde, tedavinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda, özellikle ek enfeksiyonlar olduğunda veya siklofosfamid kontrendike olduğunda ve gebelik durumlarında İVİG kullanımı BSR (British Society for Rheumatology) ve BHPR (British Health Professionals in Rheumatology) tarafından önerilmektedir¹⁵. Fransa'da ülke genelinden verilerin retrospektif olarak toplandığı, ANCA ilişkili vaskülit tanısı olup İVİG kullanılan 92 hastanın dahil edildiği

Romatizmal Hastalıklarda İmmüno globulin G

bir çalışmada, İVİG tedavisi 56 (%61) hastada üst solunum yolları tutulumu, 34 (%37) hastada ise akciğer tutulumu için kullanılmıştır. Sonuç olarak İVİG'in dirençli veya tekrarlayan hastalığı olan ANCA ilişkili vaskülit hastalarında, kabul edilebilir bir tolerans profiliyle, yardımcı tedavi olarak faydalı olduğu ifade edilmiştir¹⁶. Çalışmamızdaki ANCA ilişkili vaskülit hastalarında İVİG tedavisi 6 hastanın tamamında farklı organ tutulumları için kullanılmış ve 4 (%67,7)'ünde tam veya kısmi yanıt alınmıştır.

İVİG tedavisi için kesin bir uygulama dozu ve süresi olmamakla birlikte literatürde İRH tutulumları için 2 gr/kg 5 gün gibi yüksek dozların veya 0,4 gr/kg/gün 5 gün şeklinde düşük dozların kullanımı da mevcuttur. İRH tanısı olan 133 hastanın retrospektif olarak incelendiği Armağan ve ark. yapmış oldukları çalışmada, farklı İVİG dozları kullanılmış ancak en sık 2 gr/kg/5 gün dozunun kullanıldığı ifade edilmiştir¹⁷. Hastalarımızın tamamında uygulanan İVİG dozları bu çalışmadan farklı olarak 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklindeydi. Doz ve süre seçimi kliniklere göre farklılık gösterebilmektedir.

İVİG tedavisi genellikle güvenli bir tedavi yöntemi olup en sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ateş, baş dönmesi, bulantı, hipertansiyon ve diğer nadir durumlar olup, yan etki sıklığı %0,5 ile %7,3 arasında değişmektedir. Ciddi yan etki olarak tromboemboli riski ifade edilebilir, ancak nadirdir¹⁸. Mevcut hastalığa eşlik eden klinik durumlar, yan etki riskini arttırabilmektedir. Brennan ve ark.¹⁹ yaptıkları çalışmada, eşlik eden enfeksiyonu olanlarda yan etki oranlarının arttığını ifade etmişlerdir (enfeksiyonu olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla oranlar: %5,1-%0,5). Yine infüzyon hızının yüksek olması ve infüzyon uygulama aralıklarında gecikmeler olması diğer yan etkiyle ilişkili faktörler olarak belirtilmiştir. Hastalarımızda sadece 2 (%6,1) hastada yan etki saptanmış ve bunların da sadece 1 tanesinde infüzyonun sonlandırılması gerekmiş olup literatürle uyumlu olarak yan etki oranı düşüktü. Diğer taraftan Brennan ve ark. çalışmasından farklı olarak enfeksiyon nedeniyle İVİG tedavisi uygun görülen (n=7) hastaların herhangi birinde bildirilen bir yan etki yoktu. Hasta sayımızın az olması, bu sonucu elde etmemizde etken olmuş olabilir.

İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan ilaçlara baktığımızda, steroid dozlarında ve DMARDs kullanımında azalma olduğunu, rituksimab (RTX) kullanımında ise artma olduğunu gördük. Çalışmamızın sonuçları Armağan ve ark.¹⁷ çalışmasıyla uyumludur. Hastalarımızın 25 (%75,8)'inde İVİG tedavisine tam veya kısmi yanıt alınarak fayda sağlanması, steroid dozlarının ve DMARDs kullanımının azalmasıdaki etken olabileceği düşünüldü. RTX tedavisi alanların sayısının artmasındaki etken ise, hastalarımızın çoğunluğunun SLE, İİM ve ANCA ilişkili vaskülit

hastalarından oluşması ve ciddi tutulumu olan bu hastalık gruplarında idame tedavide sıklıkla RTX kullanılmamıştır. Bununla birlikte, idame tedavinin süresi ve ne kadar İVİG dozu kullanılacağına net olmaması gibi nedenlerle olası İVİG maliyetlerinin yüksek olabileceği düşünüldüğünde, RTX tedavisi idame tedavi için daha uygun bir seçenek hale gelmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; tek merkezde, az sayıda hasta ile retrospektif olarak yapılmasıdır. Hastalık aktivitesi ve İVİG tedavisine yanıt açısından bakıldığında, uzman görüşüne dayanarak değerlendirme yapılması ve hastaların İVİG dışında ek tedaviler alması, tedaviye yanıt değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Hastaların tamamının standart olarak aylık 0,4 gr/gün ardışık 5 gün dozunda tedavi alması, İVİG düşük ve yüksek dozlar sonrası yanıt ve yan etki değerlendirmesinin yapılamamasına neden olmuştur.

İVİG tedavisi, İRH hastalarında özellikle SLE, İİM (DM/PM), ANCA ilişkili vaskülitler gibi hastalıkların seyrindeki dirençli tutulumlarda ikinci basamakta kullanılmakta ancak enfeksiyon gibi nedenlerle birinci basamak steroid ve DMARDs tedavilerinin kullanılmadığı durumlarda ise birinci basamak tedavi olarak ön plana çıkabilmektedir. Yan etki oranları genellikle düşük olup güvenli bir tedavi olarak görülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 11.04.2023
Karar No: 2023-7/7

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):383-391. doi:10.1093/rheumatology/keu429
2. Gandiga PC, Ghetie D, Anderson E, Aggrawal R. Intravenous Immunoglobulin in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Practical Guide for Clinical Use [published online ahead of print, 2023 Jun 1]. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;10.1007/s11926-023-01105-w. doi:10.1007/s11926-023-01105-w.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023
4. Ky C, Swasdibutra B, Khademi S, Desai S, Laquer V, Grand SA. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Monotherapy in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus: Results of

- Proof-of-Concept Study. *Dermatol Reports*. 2015;7(1):5804. Published 2015 Mar 16. doi:10.4081/dr.2015.5804
5. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):715-723. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.044
 6. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):976-994. doi:10.1007/s13311-018-00676-2
 7. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin--clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8(9):705-712. doi:10.1191/096120399678841007
 8. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):46-50. doi:10.1080/09541440042000269
 9. Camara I, Sciascia S, Simoes J, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):41-47.
 10. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000. doi:10.1056/NEJM199312303292704
 11. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):467-474. doi:10.1002/art.10053
 12. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):382-393. doi:10.1007/s10165-011-0534-4
 13. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Dimachkie MM, Beckmann I, Levine T. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and safety of octagam 10% in patients with dermatomyositis ("ProDERM Study"). *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e23677. doi:10.1097/MD.00000000000023677
 14. <https://www.fda.gov/media/150814/download>
 15. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1615-1616. doi:10.1093/rheumatology/kem146a
 16. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, et al. Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):702-712. doi:10.1002/art.39472
 17. Armağan B, Farisoğulları B, Oral H, et al. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin G treatment in Outpatients Rheumatology Practice. *Acta Medica*, (2021), 52(4), 348–355. <https://doi.org/10.32552/2021.ActaMedica.707>
 18. Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):801-806. doi:10.1007/s10067-012-1940-5
 19. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003;133(2):247-251. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02199.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Egzersiz ve Üç Tıp Diyetle İndüklenen Ülseratif Kolitten Korunma Modelinin Böbrek ve Karaciğer Üzerindeki Histopatolojik İncelenmesi Apoptoz ve Otofaji İndeksleri

Rüstem ATEŞOĞLU¹, Gülben AKCAN², Sevil ÇAYLI², Mehmet Salih KAYA¹, Fahri BAYIROĞLU¹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

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

ÖZET

Egzersiz, bireylerin sağlığının korunması ve geliştirilmesinde, çeşitli sitokinlerin, hormonların, büyüme faktörlerinin ve oksidatif stresin konsantrasyonunu etkileyen bir tür fizyolojik strestir. Ek olarak egzersiz, karbonhidratlar ve serbest yağ asitleri gibi yüksek miktarlardaki substratları harekete geçirerek ve metabolize ederek enerji dengesini etkiler. Tüm bu faktörlerin potansiyel olarak apoptoza veya otofaji ile hücrel hayatta kalmaya aracılık ettiği bilinmektedir. İlk kez grubumuz tarafından farklı beslenme uygulamaları (yüksek karbonhidrat (YK+kolit), yüksek protein (YP+kolit) ve yüksek yağlı (YY+kolit) beslenme), yüzmeye egzersizi ile kombine edilmiş ve egzersizin ülseratif kolit koruyucu etkisi ortaya konmuştur. Yapılan çalışma sonucunda bu çalışmada egzersiz ile farklı diyet bileşenlerinin (YP+kolit, YY+kolit ve YK+kolit) uygulanması sonucu ortaya çıkan metabolik ilişkinin karaciğer, böbrek enzimleri ile sağlığı nasıl etkilediği sorusuna yanıt aranmıştır. Bu çalışmada farklı diyet bileşenlerinin ve egzersizin, karaciğer ve böbrek üzerindeki etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal analizler ile ortaya konması amaçlanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm grupların karaciğer dokularında portal alan merkezinde mikroveziküler steatoz gözlenmiş ancak egzersiz sonrası gruplar arasında anlamlı azalışlar bulunmuştur. Tüm grupların böbrek histopatolojisi değerlendirildiğinde glomerüler alan, hyalin madde birikimi, interstisyel inflamasyon, medüller konjesyon ve kortikal konjesyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Böbrek histopatolojisinde YP+kolit gruplarında Bowman aralığında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Apoptoz (kaspaz 3 ve kaspaz 9) ve otofaji belirteçleri (p62 ve LC3B) immünaktiviteleri egzersiz gruplarında daha yüksek bulunmuştur. YP+kolit, YY+kolit ve YK+kolit gruplarında ALT, AST ve ALP değerlerinin arttığı ancak egzersiz gruplarında düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde E+YK+kolit grubu serum ALT, AST, ALP, BUN, kreatinin, albümin değerleri ve histopatolojisi ile kontrole en yakın grup olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz. Otofaji. Yağ. Karbonhidrat ve protein yönünden zengin diyet.

Histopathological Analysis of Kidney and Liver in the Prevention Model of Exercise and Three Types of Diet-Induced Ulcerative Colitis

ABSTRACT

Exercise is a type of physiological stress that has an impact on the concentration of different cytokines, hormones in the maintenance and enhancement of people's health. Exercise also influences energy balance by metabolizing large quantities of substrates. For the first time, our lab's combination of high carbohydrate (HC+colitis), high protein (HP+colitis) and high fat (HF+colitis) nutrition with swimming exercise showed a protective effect against the onset of ulcerative colitis. As a consequence of the investigation, an answer to the question of how the metabolic relationship brought about by the application of exercise and various dietary components impacts liver and kidney enzymes and health was sought in this study. Microvesicular steatosis was discovered in the liver tissues of all groups when the data were analyzed, however there were statistically significant differences between the groups following exercise. There was no discernible change in the groups kidney histology when the glomerular area, hyaline material deposition, interstitial inflammation, medullary congestion, cortical congestion were assessed. When comparing the HP+colitis groups, a statistically significant increase in Bowman's distance was seen in the kidney histology. The exercise groups had greater levels of immunoactivity for the apoptosis and autophagy markers. In contrast to the exercise groups, it was seen that the ALT, AST, and ALP values rose in the HP+colitis, HF+colitis, and HC+colitis groups. When all the data were analyzed, it was discovered that the E+HC+colitis group had serum ALT, AST, ALP, BUN, creatinine, albumin levels, and histopathology that were the most similar to the control group.

Keywords: Apoptosis. Autophagy. Diet rich in fat. Carbohydrates and protein.

Geliş Tarihi: 10 Nisan 2023
Kabul Tarihi: 13 Temmuz 2023

Dr. Gülben AKCAN
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, Çankaya Ankara.
Tel.: 0555 614 69 58
E-posta: gbenakcan@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Rüstem ATEŞOĞLU: 0009-0009-7757-6220
Gülben AKCAN: 0000-0003-3587-2725
Sevil ÇAYLI: 0000-0003-2465-5389
Mehmet Salih KAYA: 0000-0003-2468-9415
Fahri BAYIROĞLU: 0000-0002-9861-1680

Fiziksel aktivite, enerji harcanarak iskelet kaslarının kasılmasıyla meydana gelen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanabilir¹. Egzersiz bazı hastalıklardan korunma veya tedavi edici olarak kullanılabilir gibi kardiyovasküler tedavisinde, kalp ve damar sağlığını koruma da, kas gücü ve dayanıklılığını, esneklik ve vücut kompozisyonunu geliştirmek amacıyla da yapılabilir². Hastalıktan korunma ve tedavi açısından bakıldığında, egzersiz-sağlık ilişkisinin araştırılması milattan önce 5. yüzyıla kadar dayanmaktadır³. Günümüzde yapılan birçok çalışma da bu ilişkiyi açığa çıkarmaktadır^{4,6}. Egzersiz, bireylerin sağlığının korunması ve geliştirilmesinde, esneklik, kas kuvveti, vücut kompozisyonu ve postürün iyileştirilmesinde, mekanik bel, boyun ve omuz ağrısı gibi baskın kas-iskelet sistemi bozuklukları, koroner arter hastalığı, osteoporoz, obezite ve kolon kanseri gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde temel bir davranış olarak önerilmektedir^{2,7}. Fiziksel egzersiz sırasında iskelet kasından salınan miyokinler kardiyovasküler hastalıklar ve obezitede görülen artmış inflamasyona kısmen anti inflamatuvar etki gösterir^{8,9}. Kronik hastalıklara yakalanma riski ve/veya şiddetinin, yüksek inflamatuvar mediatörlerin varlığına bağlı olduğu belirtilmektedir^{10,11}. Egzersiz ile vücutta hormonal, metabolik ve inflamatuvar birçok değişiklik meydana gelir¹². Bu yüksek yoğunluklu aktivite (yüzme egzersizi) ile farklı diyet bileşenlerinin sistematik olarak uygulanmasıyla ortaya çıkan hormonal, metabolik ve inflamatuvar profiller arasındaki güçlü ilişkinin vurgulanması önemlidir¹³. Kas, glikozu glikojen biçiminde depolama yeteneğine sahiptir; bu, glikoz diyetten kolayca alınamadığında bile kasılma için enerji üretiminin hızlı bir şekilde başlatılmasını kolaylaştırır^{14,15}. Karaciğer ve böbrekler tarafından da paylaşılan bu depolama kapasitesi iskelet kasını, açlık sırasında tüm organların temel enerji substratlarına erişmesine yardımcı olan önemli bir metabolik organ haline getirir^{14,16}. Vücuda alınan besinlerin (karbonhidrat yükünün) %25 ila %35'inin dolaşımdan hızla çıkarıldığı ve karaciğer tarafından depolandığı bilinir^{14,16}. Geri kalan glikozun yaklaşık %40'ı kasta birikirken, yaklaşık %10'u ise böbrekten atılır^{14,16}. Egzersiz, hasarlı hücrel bileşenlerin ortadan kaldırılması ve yenilenmesi için otofajiyi harekete geçirir¹⁷. Beslenme ve enerji taleplerini karşılamak için açlık veya egzersiz gibi belirli stres uyaranları hücre içi otofajiyi artırır¹⁸. Stresörler tarafından indüklenebilen doğal doku homeostazı için hayati önem taşıyan bu etkiler, zararlı bileşiklerin ve hasarlı dokuların ortadan kaldırılmasını başlatır¹⁹⁻²¹. Serbest bırakılan amino asitler alternatif enerji substratları olarak hizmet edebileceğinden, otofajinin egzersiz sırasında ve sonrasında hücrel enerji homeostazını da destekler¹⁸. Otofaji, sitoplazmik moleküllerin geri dönüşümü, hasarlı organellerin veya toksik proteinlerin uzaklaştırılması yoluyla hücrel

homeostazın sürdürülmesi için depozit maddeleri ortadan kaldırarak çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yer alır^{22,23}. Otofajide primer rol oynayan p62 proteini, toksik hücrel atıkları tanıır²⁴. Otofajide substrat olarak rol oynayan p62 proteini, otofagozom oluşumunu sağlayan LC3-I ile etkileşime girer²⁵. Otofagozomun iç zarında bulunan LC3-II, LC3- I tarafından tutulan p62 ile seçici olarak otofagozom içine taşınır²⁵⁻²⁸. LC3 aracılığıyla p62 bağlı protein agregatları ve artık materyaller otofaji ile ortadan kaldırılır²⁸. Apoptoz da otofaji gibi hastalıklarda, homeostazda, ilaç metabolizmasında, kanser ve doku gelişiminde önemli roller oynayan düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmasıdır²⁹. Apoptotik yolda merkezi önemi olan kaspaz-9 mitokondriyal veya içsel apoptotik yolda rol oynar³⁰. Kaspaz-9, mitokondriden salınan sitokrom c ile apoptotik peptidaz aktive edici faktör 1 (Apaf-1) yardımıyla apoptozomda aktive edilir³⁰. Aktive olan kaspaz-9, efektör kaspaz 3 ve 7'yi ayırır. Apoptozu aktive eder^{29,30}. Bu çalışmada farklı diyet bileşenlerinin ve egzersizin, karaciğer ve böbrek üzerindeki etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal analizler ile ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hayvanlar ve doku hazırlama

Yerel etik kurul onayı ((BAİBÜ, 01/08/2022, DHL-2022/29) Bolu Abant İzzet Baysal alındıktan sonra 8-10 haftalık 70 adet erkek sıçan temin edilmiştir. 70 hayvan, 10 gruba ayrılmış olup, grup başına 7 adet sıçan bakılmıştır. Hayvanların bakım ve beslenmesinde deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmeliğe uygun olarak sıcaklık kontrollü bir odada (20-23 °C), 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan tüm sıçanlar, gruplar arası homojenizasyonu sağlamak amacıyla bir hafta süreyle standart diyetle beslenmiştir. Gruplar arası homojenizasyon sonrası 8 hafta boyunca yüksek proteinli diyet (YP), yüksek yağlı diyet (YY), yüksek karbonhidratlı diyet (YK) veya ad libitum beslenmişlerdir. Çalışmada yüzme egzersizi (E) yaptırılan gruplara birinci gün 10 dakika yüzme egzersizi uygulamasından sonra egzersiz süresi her gün 10 dakika artırılarak 1 hafta boyunca yüzme egzersizine adaptasyonları sağlanmıştır³¹. Adaptasyon sonrası 8 hafta boyunca haftada 3 gün günde 1 saat yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Çalışma grupları şu şekildedir;

Grup 1 (Kontrol grubu): Normal diyetle beslenme

Grup 2 (Kolit grubu): Normal diyet ile beslenme + ülseratif kolit uygulaması

Grup 3 (Egzersiz grubu): Normal diyetle beslenme + yüzme egzersizi uygulaması

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

Grup 4 (Egzersiz-kolit grubu): Normal diyet ile beslenme + yüzme egzersizi + ülseratif kolit uygulaması (E+kolit)

Grup 5 (Yüksek protein ve kolit grubu): Yüksek proteinli diyetle beslenme + ülseratif kolit uygulaması (YP+kolit)

Grup 6 (Yüksek yağ ve kolit grubu): Yüksek karbonhidratlı diyetle beslenme + ülseratif kolit uygulaması (YY+kolit)

Grup 7 (Yüksek karbonhidrat ve kolit grubu): Yüksek yağlı diyetle beslenme + ülseratif kolit uygulaması (YK+kolit)

Grup 8 (Egzersiz, yüksek protein ve kolit grubu): Yüksek proteinli diyetle beslenme + yüzme egzersizi + ülseratif kolit uygulaması (E+YP+kolit)

Grup 9 (Egzersiz, yüksek yağ ve kolit grubu): Yüksek yağlı diyetle beslenme + yüzme egzersizi + ülseratif kolit uygulaması (E+YY+kolit)

Grup 10 (Egzersiz, yüksek karbonhidrat ve kolit grubu): Yüksek karbonhidratlı diyetle beslenme + yüzme egzersizi + ülseratif kolit uygulaması (E+YK+kolit)

Grup 5 ve 8'deki hayvanlar %45 protein YP diyet ile (kazein (419 g), DL-metionin (3 g), mısır nişastası (200 g) maltodekstrin (81 g), sükroz (50 g), selüloz (50 g), mısır yağı (25g), palmiye yağı (20 g), dikalsiyum fosfat (13 g), kalsiyum karbonat (5,5 g), potasyum sitrat (16,5 g), vitamin (10 g) ve mineral miks (10 g)), grup 6 ve 9'daki hayvanlar %60 YY diyeti ile (kazein (200 g), DL-metionin (3 g), mısır nişastası (200 g) maltodekstrin (35 g), sükroz (50 g), selüloz (50 g), mısır yağı (325g), palmiye yağı (220 g), dikalsiyum fosfat (13 g), kalsiyum karbonat (5,5 g), potasyum sitrat (16,5 g), vitamin (10 g) ve mineral miks (10 g)) ve grup 7 ve 10'daki hayvanlar ise %67 YK diyeti ile (kazein (200 g), DL-metionin (3 g), mısır nişastası (315 g) maltodekstrin (35 g), sükroz (350 g), selüloz (50 g), mısır yağı (25g), palmiye yağı (20 g), dikalsiyum fosfat (13 g), kalsiyum karbonat (5,5 g), potasyum sitrat (16,5 g), vitamin (10 g) ve mineral miks (10 g)) 8 hafta boyunca beslenmişlerdir³²⁻³⁴. Yemlerin içerikleri ve oranları araştırmacılar tarafından hesaplanarak deney hayvanları yemleri satan ARDEN firmasına yaptırılmıştır. 9. haftanın sonunda tüm hayvanlar 24 saat aç bırakıldıktan sonra anestezi uygulamasını takiben kontrol ve egzersiz grubu (grup 1 ve grup 3) dışındaki deneklere 1 ml, pH 2.4, %4'lük asetik asit intrarektal olarak uygulanarak ülseratif kolit modeli oluşturulmuştur^{35,36}. Asetik asit ile kolit oluşturma modeli eskilerden günümüze kadar kolay uygulabilen, ucuz bir yöntem olması sebebi ile tarafımızdan tercih edilmiştir. Kontrol ve egzersiz grubu deneklere ise asetik asit yerine 1 ml serum fizyolojik intrarektal olarak verilmiştir. Asetik asit veya serum fizyolojik uygulamasından 48 saat sonra tüm sıçanların ketamin

ve ksilazin (80-100 mg/kg, i.p.) anestezisi altında servikal dislokasyon sonrası sakrifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Her hayvandan hızlı bir şekilde karaciğer ve böbrek dokuları alındıktan sonra en az 48 saat %10 tamponlu formalinde fikse edilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme

Fikse edilen dokular çeşme suyu altında 2 saat yıkandıktan sonra artan alkol serisi ile dehidre edilmiştir (%70, %80, %96 ve %100'lük alkolden). Her alkol serisinde 2 saat bekletilmiş ve son olarak 20 dakika ksilen ile şeffaflanmaya bırakılarak 60 °C'de ısıtılıp sıvı hale getirilmiş parafin (katı parafin) içerisine gömülmüştür. Bir gece oda sıcaklığında dondurulmuş ve kesit alana kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. Elde edilen parafin bloklardan adeziv lamlara 4 mikronluk kesitler alınmıştır. Alınan kesitler kurutulduktan ve bir gece deparafinizasyon için etüvde bekletildikten sonra boyamaya hazır hale getirilmiştir. Hematoksilen-eozin boyaması için 30 dakika ksilen solüsyonu içerisinde bekletilen kesitler azalan alkol serilerinde (%100, %96, %75) bekletilerek rehidrate edilmiştir. Rehidratasyondan sonra sudan geçirilerek hematoksilen boyasında (Merck, Almanya, kod:105174) 3 dakika, eozin boyasında (Eosin Y-solution 0.5% sulu, Merck, Almanya, kod: 109844) 2 dakika bekletilmiştir. Boyama sonrası preparatlar entellan ile kapatılmıştır. Böbreğe ait kesitlerde glomerüller alan, hiyalin madde birikimi, interstisyel inflamasyon, Bowman aralığı mesafesi, medullar konjesyon, kortikal konjesyon ve yaygın lökosit infiltrasyonu açısından karaciğere ait kesitlerde hepatosit yapılarına, sinüzoid genişlemeleri, portal alanda fibrozis, mikroveziküler steatoz değerlendirilmiştir³⁷⁻³⁹.

İmmünohistokimyasal değerlendirme

İmmünohistokimyasal analiz için adeziv lamlara (Microcult, Türkiye) 4 µm kalınlığında seri kesitler alınmış ve gece boyunca 60 °C'de bekletilmiştir. Deparafinize edilmiş olan kesitler azalan alkol serisi (%100, %90, %80 ve %70) ile rehidrate edilmiştir. Kesitler daha sonra antijen geri kazanımı için (pH 6.0) 10 mM sitrat tamponu içerisinde mikrodalga fırında kaynatılmıştır. Fosfat tamponlu salin (PBS) içinde üç yıkamadan sonra endojen peroksidaz aktivitesi, 30 dakika boyunca %3'lük hidrojen peroksit ile inaktive edilmiştir. Kesitler daha sonra spesifik olmayan bağlanmayı bloke etmek için bir protein bloke edici (Ultra V Block, TA-125-UB; Thermo Fisher Scientific, Japonya) ile 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra, kesitler birincil antikörlerle gece boyunca 4°C'de inkübe edilmiştir: poliklonal anti-LC3B (ab48394, 1:50, Abcam, UK), poliklonal anti-SQSTM1/p62 (ab91526, 1:50, Abcam, UK), poliklonal aktif kaspaz 3 (STJ90011, 1:50, Santa Cruz Biotechnology, ABD), poliklonal aktif kaspaz 9 (STJ90005, 1:50, Santa Cruz Biotechnology, ABD).

Ertesi gün kesitler PBS içinde yıkanmış ve biyotinlenmiş UltraVision Plus Anti-Polyvalent, HRP (kod: 14896; Thermo Fisher Scientific, Japonya) ile 40 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. PBS ile üç yıkamadan sonra antijen-antikor kompleksleri, 30 dakika boyunca bir streptavidin-peroksidaz kompleksi (TA-125-HL; Thermo Fisher, Japonya) ile muamele edilmiştir. Bağlı HRP enzimi, aminoetil karbazol (AEC, kod: 001122) (Thermo Fisher Scientific, Japonya) kromojeni ile kesitler geliştirilmiştir. Mayer's hematoksilen (Beslab, Türkiye) ile zıt boyanmış ve su bazlı permount (Fisher Chemicals, Springfield, NJ, ABD) ile kapatılmıştır. Fotoğraflar Olympus (Nussloch, Almanya) marka BX43 model ışık mikroskopunda, DP74 model kamera ile çekilmiştir.

H-skor analizi

İmmünohistokimyasal işaretlemenin değerlendirilmesi, daha önce tarif edildiği gibi H-skor analizleri kullanılarak yapılmıştır⁴⁰. p62, LC3B, kaspaz 3 ve kaspaz 9 immünaktivitelerinin yoğunlukları, 0+ (boyama yok), 1+ (zayıf ancak saptanabilir boyama), 2+ (orta veya belirgin boyama) ve 3+ (yoğun boyama) puanlandırma sistemi kullanılarak yarı niceliksel olarak değerlendirilmiştir. H-skoru her preparatta, immünaktivitelerin yoğunluk puanları ile boyanan hücrelerin yüzdeleri çarpılarak hesaplanmıştır. Her preparatta rastgele seçilen 5 alan ışık mikroskobu (X40 objektif) altında değerlendirilmiş ve bu alanlardaki her yoğunluk için hücre yüzdesi, çift-kör 2 araştırmacı tarafından farklı zamanlarda belirlenmiştir. Her iki gözlemcinin ortalama puanı kullanılmıştır.

Biyokimyasal analiz

Sıçanların serumlarında çeşitli böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ölçülmüştür. Çalışmada yapılandırılmış biyokimyasal testler Fuji Dri-Chem NX700V tam otomatik veteriner biyokimya analiz cihazında (Fuji, Japonya) ölçülmüştür. Bu cihazın ticari kitleri ile albümin, kreatinin, BUN, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfat (ALP) testleri çalışılmıştır.

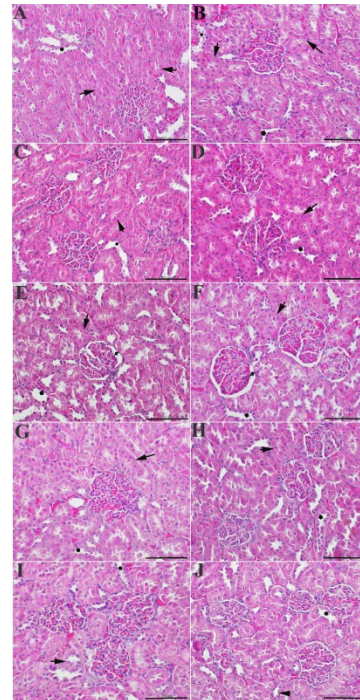
İstatistiksel analiz

Tüm veriler doğrudan Microsoft Office Excel 2007'ye (Microsoft; Redmond) aktarılmıştır ve istatistiksel analiz SigmaPlot 12 (Jandel Scientific Corp., San Rafael, CA) tarafından yapılmıştır. İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA, ardından Dunnett testi ve Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Seçilen deneylerde, ikili karşılaştırmalar için Student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlanmıştır. Tüm veriler, 3 bağımsız deneyin ortalama \pm standart hata değeri olarak ifade edilmiştir.

Bulgular

Histopatolojik Değerlendirme

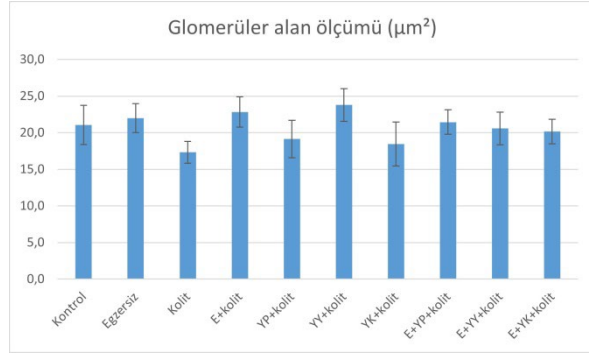
Böbreğe ait kesitler glomerüler alan, hiyalin madde birikimi, interstisiyel inflamasyon, Bowman aralığı mesafesi, medullar konjesyon, kortikal konjesyon ve yaygın lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirilmiştir. Gruplarda hiyalin madde birikimi, interstisiyel inflamasyon, medullar konjesyon, kortikal konjesyon ve yaygın lökosit infiltrasyonu açısından herhangi bir bulguya rastlanılmamış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (Şekil 1). Bunlara ek olarak distal ve proksimal tübüllerde de herhangi bir patolojiye rastlanılmamıştır. Glomerüler alan ölçümü gerçekleştirilmiş olup egzersiz ve beslenme grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 2). YP+kolit ve E+YP+kolit gruplarında, diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında Bowman aralığının arttığı gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Şekil 1- E, F; Şekil 3).



Şekil 1:

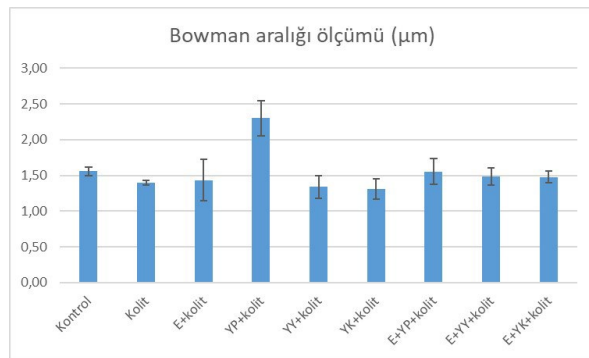
Böbrek histolojisi: Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP+kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Boya: Hematoksilen-eozin. Bar: 200 μ m. Ok ile böbrek proksimal tübülleri, poligonol şekil ile böbrek distal tübülleri ve yıldız işareti ile de artan Bowman aralığı gösterilmiştir.

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli



Şekil 2.

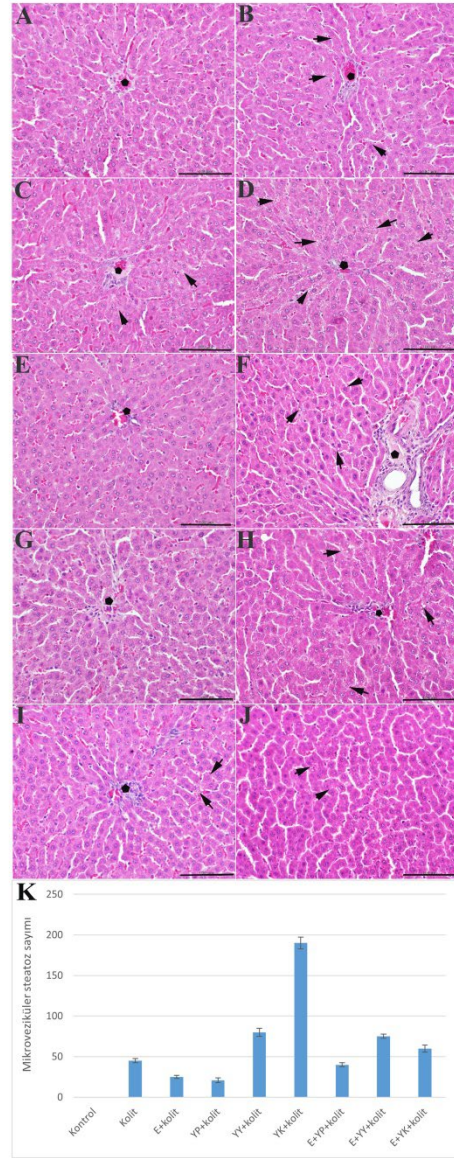
Gruplar arasında glomerüler alan ölçümü (E:egzersiz, YP:yüksek protein, YY:yüksek yağ, YK:yüksek karbonhidrat)



Şekil 3.

Gruplar arası Bowman aralığı ölçümü

Karaciğer histopatolojisine bakıldığında, preparatlarda farklı hepatosit yapılarına, sinüzoid genişlemelerine ve portal alanda fibrozis bulgusuna rastlanılmamıştır. Ancak portal alana yakın yerleşimli hepatositlerde hemen hemen her grupta (kontrol grubu haricinde) mikroveziküler steatoz gözlemlenmiştir (Şekil 4). Semi-kantitatif bir yöntemle hepatik asinüsün tüm metabolik zonlarını içerecek şekilde her preparatta en az 10 bölge portal alanda mikroveziküler steatoz sayılmıştır (Şekil 4). E+kolit grubuna kıyasla kolit grubunda mikroveziküler steatoz sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir. Artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). YP+kolit grubuna kıyasla E+YP+kolit grubunda mikroveziküler steatoz sayısında artış olduğu gözlemlenmiş ancak artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). YY+kolit grubuna kıyasla E+YY+kolit grubunda mikroveziküler steatoz sayısında azalma olduğu gözlemlenmiş ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). YK+kolit grubuna kıyasla E+YK+kolit grubunda mikroveziküler steatoz sayısında azalma olduğu gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$).

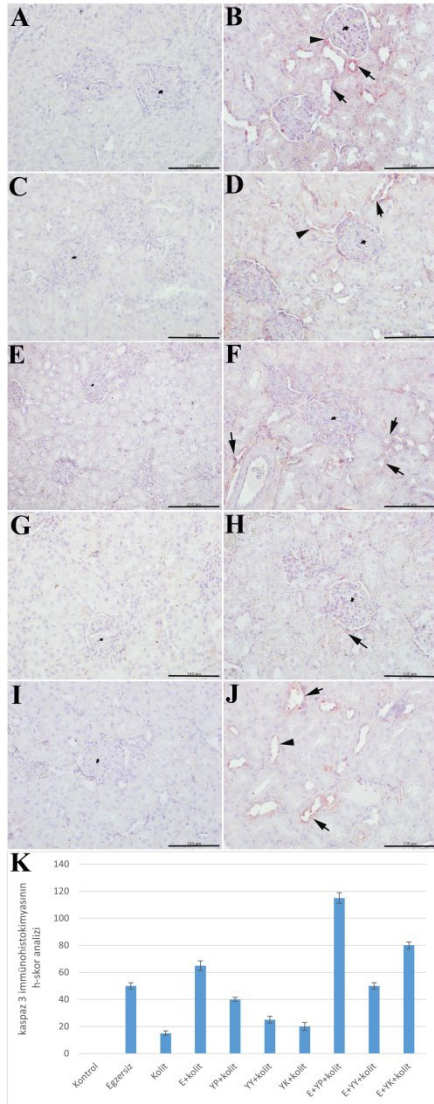


Şekil 4.

Karaciğer histolojisi: Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP+kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400) karaciğer histopatolojileri hematoksilin eozin boyalı preparatlar ışık mikroskop altında incelenmiştir. Yıldız ile işaretli alan santral kanalı, çokgen şekil ise portal alanı göstermektedir. Karaciğerde semi-kantitatif mikroveziküler steatoz sayımı (K) gösterilmiştir.

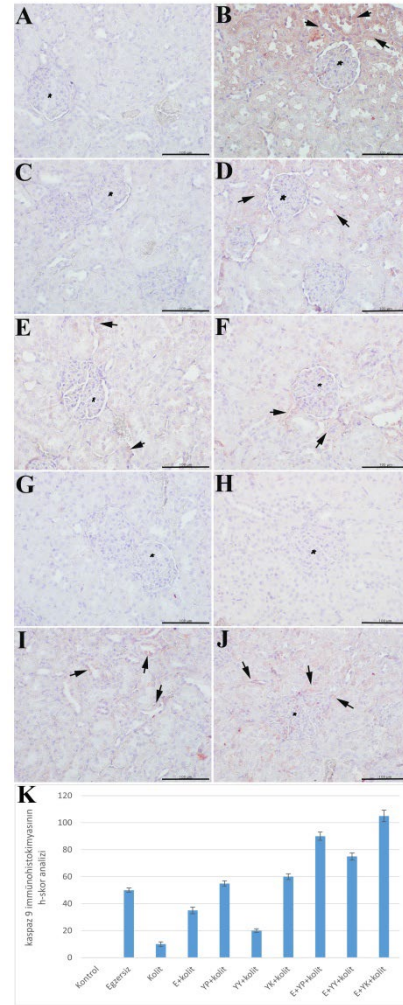
Böbreğe ait preparatlar apoptoz değerlendirmesi için kaspaz 3 ve kaspaz 9, otofaji değerlendirmesi için p62 ve LC3B antikorları ile boyanmıştır (Şekil 5-6). Kaspaz 3 ve kaspaz 9 immünaktiviteleri egzersiz grubu ve egzersiz yapan tüm farklı beslenme gruplarında (E, E+YP+kolit, E+YY+kolit ve E+YK+kolit) Bowman kapsülü, özellikle glomerüle

yakın yerleşimli hem proksimal hem de distal tübüllerde gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 5-6). Egzersiz yapan grup ile E+kolit grubu arasında kaspaz 9 antikoru immünaktivitesi açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), kaspaz 3 antikoru immünaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda ve farklı diyetle beslenen kolit gruplarında kaspaz 3 ve kaspaz 9 immünaktiviteleri gözlemlenmemiştir (Şekil 5/6-A/C/E/G/I).



Şekil 5.

Böbrek kaspaz 3 immünhistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait kaspaz 3 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.



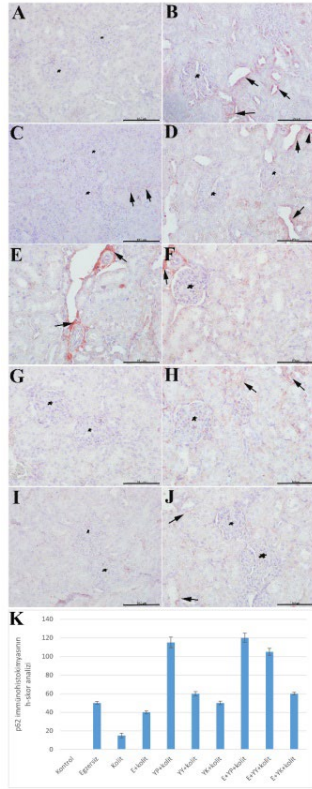
Şekil 6.

Böbrek kaspaz 9 immünhistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait kaspaz 9 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Böbreğe ait kesitler otofaji varlığını tespit edebilmek için p62 antikoru ile boyanmış ve H-skor değerleri hesaplanmıştır (Şekil 7). p62, otofagozom oluşumu için otofajide kilit elemandır. Boyanma sonucunda egzersiz ve kolit grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Kolit grubu ile E+kolit grubu karşılaştırıldığında p62 ekspresyonu açısından özellikle glomerül çevresi distal tübüllerde farklılık olduğu gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YP+kolit grubu ile E+YP+kolit grubunda özellikle damar çevresi bağ dokusunda p62 reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 7-E/F). Ancak gruplar

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

arasındaki fark p62 immünaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YY+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YY+kolit grubunda p62 antikoru immünaktivitesinin oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 7-H) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YK+kolit grubuna kıyasla E+YK+kolit grubunun p62 immünaktivitesi açısından (Şekil) ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplara ait H-skor analizi yapılmış olup, grafik olarak paylaşılmıştır (Şekil 7-K).

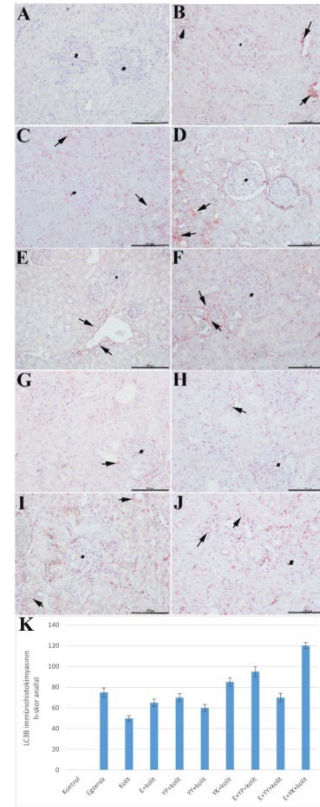


Şekil 7.

Böbrek p62 immünohistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait p62 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Böbreğe ait preparatlar otofaji varlığını tespit edebilmek için p62'nin yanısıra LC3B antikoru ile de boyanmıştır (Şekil 8). LC3B ve p62 birlikte hareket ederek otofagozom oluşumu için otofajide önemli rol oynarlar. Boyanma sonucunda E+kolit grubuna karşılık egzersiz yapan grubun ve kolit grubunun LC3B immünaktivitesi glomerüllerin sitoplazma ve çekirdeklerinde, Bowman kapsülünde, glomerüllere

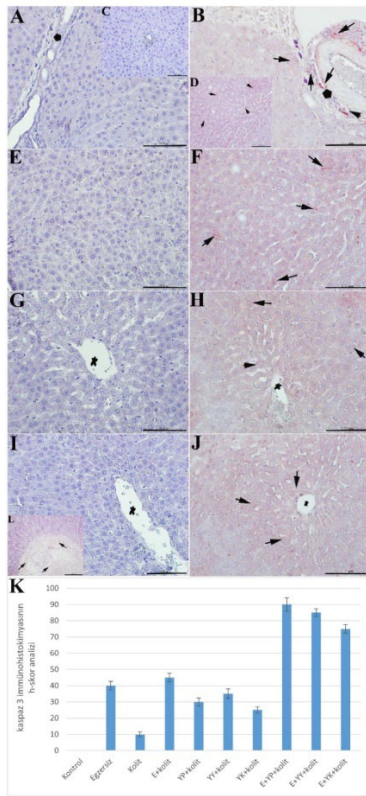
yakın distal ve proksimal tübüllerde gözlemlenmiş ve (Şekil 8-D-F-J) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YP+kolit grubuna kıyasla E+YP+kolit grubu LC3B immünaktivitesinin fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 8-F) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YY+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YY+kolit grubunda LC3B reaksiyonunun oldukça düşük olduğu gözlemlenmiş ve (Şekil 8-G/H) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YK+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YK+kolit grubunda böbrek dokusu preparatlarındaki glomerüllerin hem sitoplazma hem de çekirdeklerinde LC3B reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 8-I/J) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait H-skor analizi yapılmış olup, grafik olarak paylaşılmıştır (Şekil 8-K).



Şekil 8.

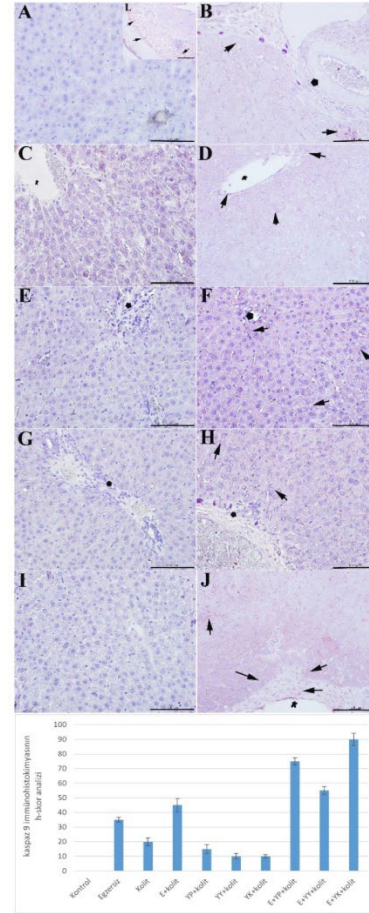
Böbrek LC3B immünohistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait LC3B immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Karaciğer preparatları da apoptoz değerlendirmesi için kaspaz 3 ve kaspaz 9, otofaji değerlendirme için p62 ve LC3B antikoru ile boyanmıştır. Kaspaz 3 ve kaspaz 9 immünaktiviteleri egzersiz grubu ve egzersiz yapan tüm farklı beslenme gruplarında (E, E+YP+kolit, E+YY+kolit ve E+YK+kolit) gözlemlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kolit grubu ile E+kolit grubu arasında kaspaz 3 ve kaspaz 9 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunda ve farklı diyetle beslenen kolit gruplarında (YP+kolit, YY+kolit ve YK+kolit) kaspaz 3 ve kaspaz 9 immünaktiviteleri gözlemlenmemiştir (Şekil 9/10). Egzersiz yapan grup ile E+kolit grubu arasında kaspaz 3 antikoru immünaktivitesi açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), kaspaz 9 antikoru immünaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Antikorların pozitif kontrolü olarak kolon dokusu immünaktivitesi de gösterilmiştir (Şekil 10-L/11-L).



Şekil 9.

Karaciğer kaspaz 3 immünhistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait kaspaz 3 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.



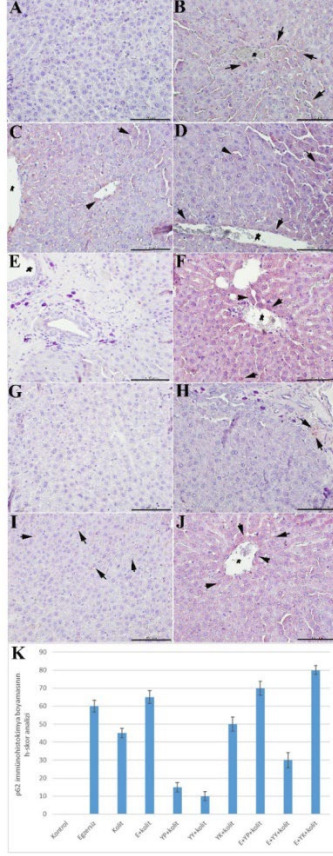
Şekil 10.

Karaciğer kaspaz 9 immünhistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 μ m. Aynı panelde tüm gruplara ait kaspaz 9 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Karaciğer preparatları otofajinin değerlendirilmesi için p62 antikoru ile boyanmıştır (Şekil 11). Boyanma sonucunda kolit grubuna karşılık E+kolit grubunun boyanma derecelerinde farklılık olmadığı, hepatositlerin sitoplazmalarında ve damar çevresi bağ dokusunda p62 ekspresyonu gözlemlendiği (Şekil 11-D) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). YP+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YP+kolit grubunda p62 reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 11-F) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YY+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YY+kolit grubunda p62 reaksiyonunun fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 11 G/H) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YK+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YK+ kolit grubunda

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

p62 reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 11-J) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait H-skor analizi yapılmış olup, grafik olarak paylaşılmıştır (Şekil 11-K).



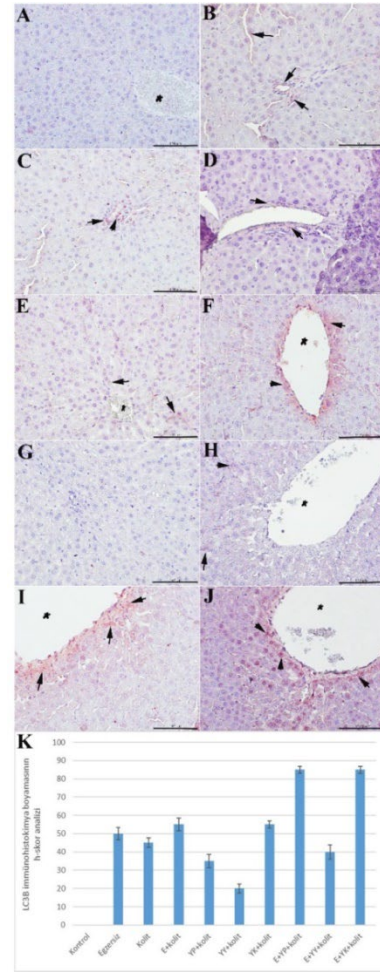
Şekil 11.

Karaciğer P62 immünohistokimyası: Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 µm. Aynı panelde tüm gruplara ait p62 immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Karaciğer preparatları otofaji varlığını tespit edebilmek için LC3B antikoruna ile de boyanmıştır (Şekil 12). Boyanma sonucunda kolit grubuna karşılık egzersiz yapan ve E+kolit grubunun boyanma derecelerinde farklılık olmadığı, hepatositlerin sitoplazma ve çekirdeklerinde LC3B ekspresyonu gözlemlendiği (Şekil 12-B/D) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). YP+kolit grubuna kıyasla E+YP+kolit grubunda LC3B reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 12-E/F) ve istatistiksel olarak

anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YY+kolit grubuna kıyasla E+YY+kolit grubunda LC3B reaksiyonunun oldukça düşük olduğu gözlemlenmiş ve (Şekil 12-G/H) gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YK+kolit oluşturulmuş gruba kıyasla E+YK+kolit grubu karaciğer preparatlarında, hepatositlerin hem sitoplazma hem de çekirdeklerinde LC3B reaksiyonunun oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş (Şekil 12-I/J) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait H-skor analizi yapılmış olup, grafik olarak paylaşılmıştır (Şekil 12-K).

Tüm immünohistokimyasal bulguların istatistiksel değerlendirmesi Tablo I ve Tablo II'de detaylı olarak sunulmuştur.

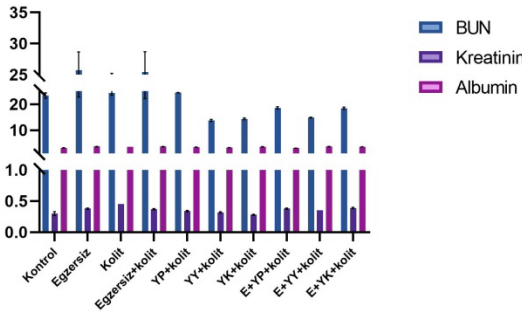


Şekil 12.

Karaciğer LC3B immünohistokimyası : Kontrol grubu (A, X400), egzersiz grubu (B, X400), kolit grubu (C, X400), E+kolit grubu (D, X400), YP +kolit grubu (E, X400), E+YP+kolit grubu (F, X400), YY+kolit grubu (G, X400), E+YY+kolit grubu (H, X400), YK+kolit grubu (I, X400) ve E+YK+kolit grubu (J, X400). Bar: 200 µm. Aynı panelde tüm gruplara ait LC3B immünaktivitesinin H-skor analizine yer verilmiştir (K). Yıldız ile işaretli alan glomerülü, siyah oklar immünaktiviteyi göstermektedir.

Biyokimyasal Bulgular

Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının daha iyi incelenebilmesi için histopatolojik incelemenin yanı sıra biyokimya ölçümlerine de yer verilmiştir. Böbrek fonksiyon testleri için BUN, kreatinin, albümin bakılırken karaciğer fonksiyon testleri için ALT, AST ve ALP enzimlerine bakılmıştır (Şekil 13). Tüm gruplar açısından BUN değerine baktığımız zaman sadece egzersiz grubu ile tüm farklı beslenme grupları ve egzersiz yapan tüm farklı beslenme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Kolit grubunun kreatinin değeri ile tüm farklı beslenme grupları ve bu grupların egzersiz yapanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (Tablo III). YK ile beslenen kolit grubu ile egzersiz yapan YK ile beslenen kolit grubu arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Kolit oluşturulması ve YK tüketimi kreatinin düzeyini arttırmıştır. Albümin değerlerine bakıldığında, gruplar arasında bir fark olmadığı bulunmuştur. YP+kolit grubunun albümin değerinin hem egzersiz yapan grupla hem de farklı diyet türleri ve egzersiz yapan gruplar ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo III).



Şekil 13.

Böbrek fonksiyon tayini için biyokimya ölçümleri

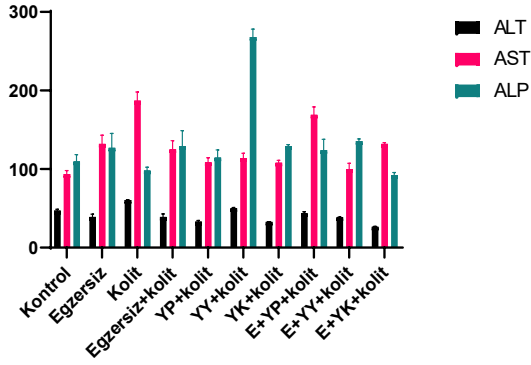
Tablo I. Böbrek immünohistokimya istatistikleri

Böbrek kaspaz 3 immünaktivitesi istatistiği	Aradaki fark	t	p değeri
E+YP+kolit vs. kontrol	94,167	20,756	<0,001
E+YP+kolit vs. kolit	85,833	18,919	<0,001
E+YP+kolit vs. YK+kolit	84,167	18,552	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	81,667	18,001	<0,001
E+YK+kolit vs. kontrol	64,167	14,143	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	60	13,225	<0,001
E+YK+kolit vs. kolit	55,833	12,307	<0,001
E+YK+kolit vs. YK+kolit	54,167	11,939	<0,001
egzersiz+kolit vs. kontrol	52,5	11,572	<0,001
E+YP+kolit vs. E+YY+kolit	52,5	11,572	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	51,667	11,388	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz	50,833	11,204	<0,001
egzersiz+kolit vs. kolit	44,167	9,735	<0,001
egzersiz vs. kontrol	43,333	9,551	<0,001
egzersiz+kolit vs. YK+kolit	42,5	9,368	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	41,667	9,184	<0,001

E+YP+kolit vs. egzersiz+kolit	41,667	9,184	<0,001
egzersiz+kolit vs. YY+kolit	40	8,817	<0,001
egzersiz vs. kolit	35	7,715	<0,001
YP+kolit vs. kontrol	34,167	7,531	<0,001
Böbrek kaspaz 9 immünaktivitesi istatistiği			
E+YK+kolit vs. kontrol	89,167	20,936	<0,001
E+YK+kolit vs. kolit	83,333	19,567	<0,001
E+YP+kolit vs. kontrol	80	18,784	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	75	17,61	<0,001
E+YP+kolit vs. kolit	74,167	17,414	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	65,833	15,458	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz+kolit	59,167	13,892	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	56,667	13,305	<0,001
YK+kolit vs. kontrol	50,833	11,936	<0,001
E+YY+kolit vs. kolit	50,833	11,936	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz+kolit	50	11,74	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	49,167	11,544	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz	46,667	10,957	<0,001
YK+kolit vs. kolit	45	10,566	<0,001
egzersiz vs. kontrol	42,5	9,979	<0,001
E+YY+kolit vs. YY+kolit	42,5	9,979	<0,001
YP+kolit vs. kontrol	40	9,392	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	40	9,392	<0,001
E+YK+kolit vs. YK+kolit	38,333	9,001	<0,001
Böbrek p62 immünaktivitesi istatistiği			
YP+kolit vs. kontrol	101,667	19,185	<0,001
E+YP+kolit vs. kontrol	100	18,87	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	96,667	18,241	<0,001
YP+kolit vs. kolit	87,5	16,511	<0,001
E+YP+kolit vs. kolit	85,833	16,197	<0,001
E+YY+kolit vs. kolit	82,5	15,568	<0,001
YP+kolit vs. egzersiz+kolit	64,167	12,108	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz+kolit	62,5	11,794	<0,001
E+YY+kolit vs. egzersiz+kolit	59,167	11,165	<0,001
YP+kolit vs. egzersiz	58,333	11,008	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz	56,667	10,693	<0,001
YP+kolit vs. YK+kolit	56,667	10,693	<0,001
E+YP+kolit vs. YK+kolit	55	10,379	<0,001
YY+kolit vs. kontrol	55	10,379	<0,001
E+YK+kolit vs. kontrol	54,167	10,221	<0,001
Böbrek LC3B immünaktivitesi istatistiği			
E+YP+kolit vs. kontrol	85,833	23,78	<0,001
YK+kolit vs. kontrol	81,667	22,626	<0,001
egzersiz vs. kontrol	67,5	18,701	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	65	18,009	<0,001
E+YK+kolit vs. kolit	60,833	16,854	<0,001
YP+kolit vs. kontrol	60,833	16,854	<0,001
egzersiz+kolit vs. kontrol	60	16,623	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	54,167	15,007	<0,001
YY+kolit vs. kontrol	52,5	14,545	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz+kolit	46,667	12,929	<0,001
kolit vs. kontrol	45,833	12,698	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	45,833	12,698	<0,001
E+YK+kolit vs. E+YY+kolit	41,667	11,544	<0,001
E+YK+kolit vs. YK+kolit	25	6,926	<0,001
E+YK+kolit vs. E+YP+kolit	20,833	5,772	<0,001
E+YY+kolit vs. kolit	19,167	5,31	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	33,333	9,235	<0,001
YK+kolit vs. YY+kolit	29,167	8,081	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	25	6,926	<0,001

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

Karaciğer enzimlerinden ALT ve AST değerlerine baktığımız zaman tüm farklı beslenme gruplarının (E+YK+kolit harici) ALT değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 14). Kolit grubunun ALT, AST değerlerinde, kolitli farklı diyet grupları ile farklı diyetleri içeren egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.05$). E+YK+kolit grubunun ALT ve AST değeri YP+kolit, YY+kolit, E+YP+kolit ve E+YY+kolit gruplarına göre istatistiksel olarak düşük çıkmıştır ($p<0.05$). YY+kolit grubunun AST değerinin özellikle arttığı gözlemlenmiştir. YP+kolit grubu ile E+YP+kolit grubunun AST değeri diğer tüm gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. YY+kolit grubunun albümin değeri diğer tüm gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (Tablo III).



Şekil 14.

Karaciğer fonksiyon tayini için biyokimya ölçümleri

Tablo II. Karaciğer immünohistokimya istatistikleri

Karaciğer kaspaz 3 immünaktivitesi istatistiği	Aradaki fark	t	p değeri
E+YP+kolit vs. kontrol	83,333	17,001	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	82,5	16,831	<0,001
E+YK+kolit vs. kontrol	73,333	14,96	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	77,5	20,431	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	74,167	19,552	<0,001
E+YK+kolit vs. kolit	71,667	18,893	<0,001
E+YP+kolit vs. kontrol	66,667	17,575	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz	64,167	16,916	<0,001
E+YP+kolit vs. YK+kolit	57,5	15,158	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	54,167	14,28	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	50,833	13,401	<0,001
E+YP+kolit vs. kolit	48,333	12,742	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz+kolit	45,833	12,083	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	45,833	12,083	<0,001
E+YK+kolit vs. E+YY+kolit	44,167	11,643	<0,001
egzersiz+kolit vs. kontrol	44,167	11,643	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz	40,833	10,765	<0,001
E+YY+kolit vs. YK+kolit	36,667	9,666	<0,001
egzersiz+kolit vs. YK+kolit	35	9,227	<0,001
E+YY+kolit vs. YY+kolit	33,333	8,787	<0,001

Karaciğer kaspaz 9 immünaktivitesi istatistiği			
E+YK+kolit vs. kontrol	90	23,726	<0,001
E+YK+kolit vs. YK+kolit	80,833	21,31	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	77,5	20,431	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	74,167	19,552	<0,001
E+YK+kolit vs. kolit	71,667	18,893	<0,001
E+YP+kolit vs. kontrol	66,667	17,575	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz	64,167	16,916	<0,001
E+YP+kolit vs. YK+kolit	57,5	15,158	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	54,167	14,28	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	50,833	13,401	<0,001
E+YP+kolit vs. kolit	48,333	12,742	<0,001
E+YK+kolit vs. egzersiz+kolit	45,833	12,083	<0,001
E+YY+kolit vs. kontrol	45,833	12,083	<0,001
E+YK+kolit vs. E+YY+kolit	44,167	11,643	<0,001
egzersiz+kolit vs. kontrol	44,167	11,643	<0,001
E+YP+kolit vs. egzersiz	40,833	10,765	<0,001
E+YY+kolit vs. YK+kolit	36,667	9,666	<0,001
egzersiz+kolit vs. YK+kolit	35	9,227	<0,001
E+YY+kolit vs. YY+kolit	33,333	8,787	<0,001
Karaciğer p62 immünaktivitesi istatistiği			
E+YK+kolit vs. kontrol	13,333	7,749	<0,001
E+YP+kolit vs. kontrol	11,667	6,78	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	11,667	6,342	<0,001
E+kolit vs. kontrol	10	6,277	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	10,833	5,889	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	10	5,436	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	9,167	4,983	<0,001
YK+kolit vs. kontrol	8,333	4,843	<0,001
E+kolit vs. YY+kolit	8,333	4,843	<0,001
E+YK+kolit vs. E+YY+kolit	8,333	4,53	<0,001
E+kolit vs. YP+kolit	7,5	4,359	0,002
kolit vs. kontrol	6,875	4,316	0,002
E+YK+kolit vs. kolit	6,458	3,753	0,011
E+YP+kolit vs. E+YY+kolit	6,667	3,624	0,015
YK+kolit vs. YY+kolit	6,667	3,624	0,015
Karaciğer LC3B immünaktivitesi istatistiği			
E+YP+kolit vs. kontrol	12,5	7,339	<0,001
E+YK+kolit vs. YY+kolit	10,833	6,36	<0,001
E+YP+kolit vs. YY+kolit	10,833	6,36	<0,001
E+YP+kolit vs. YP+kolit	8,333	4,892	<0,001
E+YK+kolit vs. YP+kolit	8,333	4,892	<0,001
YK+kolit vs. kontrol	7,5	4,403	0,002
E+kolit vs. kontrol	7,5	4,403	0,002
E+YK+kolit vs. E+YY+kolit	7,5	4,403	0,002
E+YP+kolit vs. E+YY+kolit	7,5	4,403	0,002
E+YP+kolit vs. kolit	6,667	3,914	0,008
E+YK+kolit vs. kolit	6,667	3,914	0,008
kolit vs. kontrol	5,833	3,425	0,031
E+kolit vs. YY+kolit	5,833	3,425	0,03
YK+kolit vs. YY+kolit	5,833	3,425	0,029

Tablo III. Çalışma gruplarında biyokimya analiz değerleri. Değerler ortalama \pm SEM olarak ifade edilir. $p < 0.05$ değeri, Tek yönlü varyans analizi [ANOVA];

Gruplar	ALT (U/l)	AST (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Albümin(g/dl)
Kontrol	47 \pm 2	93,5 \pm 4,6 ^{b,c}	109,5 \pm 8,9 ^f	23,3 \pm 1,1	0,3 \pm 0,02 ^{b,c,h,i}	3,15 \pm 0,05 ^{e,i}
Egzersiz	39 \pm 3,8 ^b	125 \pm 11,2 ^a	127 \pm 18,5 ^f	25,7 \pm 2,9 ^{f,g,h,i}	0,37 \pm 0,007 ^{a,b}	3,65 \pm 0,09 ^{a,d}
Kolit	61 \pm 0,2 ^e	187 \pm 11 ^{a,b,c,e}	98 \pm 4,4 ^{b,f}	24,4 \pm 0,9 ^{f,g}	0,45 \pm 0,003 ^{c,e,f,h}	3,5 \pm 0,01 ^{b,d,e,h}
E+kolit	39 \pm 3,7 ^d	125 \pm 11,1 ^b	129 \pm 19,7 ^f	25,4 \pm 3,3 ^{f,h,i,j}	0,36 \pm 0,013 ^{b,g}	3,65 \pm 0,09 ^{a,d}
YP+kolit	33 \pm 1,5 ^{a,b}	109 \pm 5,8 ^b	115 \pm 9,9 ^f	24,5 \pm 0,01 ^{e,f}	0,34 \pm 0,009 ^b	3,45 \pm 0,05 ^{a,b,h}
YY+kolit	50 \pm 1,1 ^f	114 \pm 6,3 ^b	268 \pm 9,9 ^f	13,8 \pm 0,4 ^{a,b,c}	0,32 \pm 0,01 ^{b,j}	3,25 \pm 0,05 ^{e,i}
YK+kolit	33 \pm 0,4 ^{a,b,e}	108 \pm 3,1 ^b	129 \pm 1,8 ^f	14,4 \pm 0,3 ^{a,d}	0,28 \pm 0,009 ^{b,c,d}	3,58 \pm 0,04 ^{a,e}
E+YP+kolit	43 \pm 2	169 \pm 10,1 ^{a,c}	124 \pm 13,8 ^{f,i}	18,6 \pm 0,4 ^{e,i}	0,37 \pm 0,013 ^b	3,07 \pm 0,03 ^{d,g}
E+YY+kolit	39 \pm 0,6 ^{b,f}	100 \pm 7,4 ^b	135 \pm 2,9 ^{b,f}	14,9 \pm 0,2 ^{a,b,d}	0,35 \pm 0,001 ^b	3,65 \pm 0,05 ^{a,f}
E+YK+kolit	27 \pm 0,7 ^{a,b,f}	132 \pm 1,7 ^a	92 \pm 3,5 ^f	18,5 \pm 0,4 ^d	0,39 \pm 0,007 ^{b,f,g}	3,51 \pm 0,04 ^f

^a Kontrol grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark;

^b Kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^c Egzersiz grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^d Egzersiz+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^e YP+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^f YY+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^g YK+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^h E+YP+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

ⁱ E+YY+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark;

^j E+YK+kolit grubu ile diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı temsil etmiştir.

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ALP, alkalen fosfat; BUN, üre.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada farklı diyet (YP (%45 protein içeren yem), YY (%60 yağ içeren yem) ve YK (%67 karbonhidrat içeren yem)) ve egzersizin (yüzme egzersizi) ülseratif kolite karşı koruyucu önlemler için oluşturulan deney modelinin karaciğer ve böbrek sağlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Böbrek ve karaciğer histopatolojisi ışık mikroskop altında incelenirken, farklı diyet ve egzersizin böbrek ve karaciğer üzerindeki apoptoz ve otofaji yollarına etkisi analiz edilmiştir. Bu histopatolojik incelemenin yanı sıra bulguların desteklenmesi, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının daha iyi tahlil edilebilmesi için ALT, AST, ALP karaciğer enzimleri ile BUN, kreatinin ve albümin ölçümü yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan farklı diyetlerin içerik oranları hali hazırda diyabet ve obezite çalışmalarında en çok kullanılan oranlardır. Çalışmamızın ana fikri bir önceki ülseratif kolit koruması modeli oluşturulmasının devamı niteliğindedir. Bu sebeple tek başına sadece YP, YY ve YK gruplarını içermemesi

çalışmamızın en büyük eksikliğidir. Kolitin tek başına karaciğer ve böbrek üzerindeki etkisi sadece egzersiz içeren grubumuzla açıklamaya çalışılsa da farklı diyet bileşenlerinde göstermek mümkün olmamıştır. Tek başına farklı diyet bileşenlerinin çalışmamızdaki eksikliği bu bölümde literatürde yer alan farklı diyet bileşeni sonuçları ile derlenmeye çalışılmıştır. Çünkü sonuçlarımıza bakıldığında sadece kolit oluşturulan grubumuzda da AST, ALT ve kreatinin değerlerini arttırdığı ve karaciğer histopatolojisinde mikroveziküler steatoz varlığı gözlemlenmiştir. Her ne kadar anlamlı olmasa da apoptoz ve otofaji belirteçlerinin immünohistokimya sonuçlarında immünaktiviteleri gözlemlenmiştir.

Literatürde diyetlerin, kas hipertrofisi ve egzersiz sonrası için sıkça kullanılan yüksek protein diyetleri ile uzun süre beslenmenin böbrek hastalığına yol açıp açmadığının belirsiz olduğu birçok çalışma da belirtilmiştir⁴¹⁻⁴⁴. Yüksek proteinli diyetler haricinde ortalama protein gereksiniminin 0,6 g/(kg·gün) olarak ayarlanması gerektiği sonucuna varılmış olup daha yüksek protein içerikli protein diyetlerinin glomerüler filtrasyon hızını (GFR) yükselttiği belirtilmiştir^{41,42,45,46}. Bazı deneysel ve gözlemsel insan çalışmaları artan proteinüriye bağlı olarak yüksek protein tüketimi ve yüksek yağlı diyetin⁴⁷ glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı, ilişkili kan basıncı değişiklikleri ile birlikte diürez ve kronik böbrek hastalığının (KBH) hızlanmasını teşvik edebileceğini öne sürmektedir^{48,49}. Aşırı protein alımının, protein karbamilasyonunu artırarak ve reaktif oksijen türleri üretmekle dolaşımda yüksek BUN seviyelerine, oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna sebep olduğu söylenebilir⁵⁰. Mekanik olarak, yüksek protein alımının insanlarda böbrek hacminde ve ağırlığında artışlara yol açabildiği⁵¹ ve bir fare modelinde tübülointerstisyel fibrozis ile mezengiyal matriksi genişlettiği gösterilmiştir⁵². Çalışmamızda literatür ile eş bir biçimde hem yüksek proteinli diyetle beslenen grupta hem de yüksek proteinli diyetle beslenip egzersiz yapan grupta Bowman aralığının arttığı yani glomerüler kapiller geçirgenliğinin arttığı ancak kontrole kıyasla BUN seviyesinin anlamlı bir şekilde artmadığı bulunmuştur. Yüksek protein ile beslenmede apoptoz ve otofaji belirteç immünoaktivitesonuçları ile biyokimyasal analiz sonuçları birlikte değerlendirildiğinde egzersizin böbrek sağlığı açısından herhangi bir fark yaratmadığı gözlemlenmiştir. Yüksek karbonhidratlı diyetin önceden böbrek hastalığı olmayan veya obez erişkinlerde böbrek fonksiyonunun klinik belirteçlerini olumsuz etkilemediği çalışmada gösterilmiştir⁵³. Hatta insanlar üzerinde yapılan 1000 kişiyi içeren bir meta analizde düşük karbonhidrat içeren diyetle, kronik böbrek rahatsızlığı olmayan aşırı kilolu ve obez bireylerde kontrol diyetine kıyasla GFR'deki artışın daha fazla olduğu belirlenmiştir⁵⁴. Bizim

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

sonuçlarımızda böbrek histopatolojisi açısından hiçbir patolojik bulguya rastlanılmayan YK+kolit grubunda kreatinin ve albümin seviyeleri kontrole oranla aynı olduğu için 8 haftalık YK+kolit ve E+YK+kolit gruplarında böbrek sağlığı açısından bir problem olmadığı gözlemlenmiştir. 20 hafta %60 yağ içeren yüksek yağlı diyet beslenme modeli içeren bir çalışmada serum ALT ve AST seviyelerindeki artışların yanı sıra artan karaciğer ağırlığı, daha yüksek oranda mikroveziküler ve makroveziküler stenatozların varlığı dahil olmak üzere karaciğer patolojisi gösterilmiştir^{55,56}. Bizim çalışmamızda ise %60 YY+kolit modelinde yüksek ALP değeri oldukça dikkat çekmiş ancak E+YY+kolit grubunda ALP değerinin oldukça düştüğü görülmüştür. 9 hafta boyunca YY beslenen rat böbreklerinde renal glomerüller hücrelerde ve tübüler epitel hücrelerinde artmış bir karboksimetillizin birikimi, oksidatif DNA hasarı ve renal podosit kaybı gözlenmiştir⁵⁵. Bizim çalışma verilerimizle korele bir şekilde düzenli egzersizin, bu lipoksidasyon yükünü inhibe ettiği ve oksidatif stresle ilişkili böbrek hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir⁵⁷. Çalışmamızda literatüre eş bulgular gözlemlenmiş olup yüksek protein, karbonhidrat ve yağ diyetlerinin karaciğer enzimlerini (ALT, AST, ALP) arttırmalarının yanı sıra amino asit alımı/metabolizması sonrası lipit sentezinin artması, hepatik triaçilgliserolu biriktirmeye teşvik ettiğini göstermiştir^{58,59}. AST, ALT değerleri açısından kolit grubu ile farklı diyetler ve farklı diyetleri içeren egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak makroveziküler steatoz ve mikroveziküler steatoza karşılık hepatositlerde küçülme gözlemlenmiştir⁶⁰. Literatürde bizim sonuçlarımızdaki gibi yüksek proteinli diyetle karaciğerde makroveziküler ve mikroveziküler steatozların sayısının azaldığı gözlemlenmiştir⁶¹. 8 hafta boyunca yüksek karbonhidrat (nişasta) ve düşük yağ diyeti denen bir başka çalışmada bizim çalışma sonuçlarımızda rastlanılmasa da hepatik inflamasyon bulgusuna da rastlanıldığı rapor edilmiştir⁶². Egzersizin ise farklı diyetler kullanarak alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan tüm hastalar için faydalı olduğu belirtilmiştir⁶³. Bizim de sonuçlarımızda yüksek protein, yüksek yağ ve yüksek karbonhidrat içeriklerinin karaciğerde mikroveziküler steatoz birikimlerini egzersizin azalttığı gözlemlenmiştir. Egzersiz, çeşitli sitokinlerin, hormonların, büyüme faktörlerinin ve oksidatif durumun konsantrasyonunu etkileyen bir tür fizyolojik strestir¹⁷. Bu nedenle, egzersizle indüklenen apoptoz sinyali, prosurvival ve proapoptotik faktörler arasındaki kritik dengeyi ve ayrıca apoptoz direncine katkıda bulunan hücre içi koruma sistemlerini etkileyen egzersiz yoğunluğuna ve süresine bağlıdır⁶⁴. Tüm gruplarımız için hem apoptoz başlatıcı aktif kaspaz 9 hem de aktif kaspaz 3 için immünpozitif yanıt gözlemlenmiştir. Otofaji ile

ilgili genlerin ve proteinlerin ekspresyonunun, egzersiz sonrasında insanlarda vastus lateralis kas örneklerinde düzenlendiği ve ifadelerinin arttığı bulunmuştur^{65,66}. Dahası egzersizin özellikle NAYKH'nin klinik sonuçlarını iyileştirdiği de bilinmektedir⁶⁷. Ülseratif kolitten korunma adına yaptırılan yüzme egzersizi ile tüm gruplarda yüksek protein, yüksek karbonhidrat ve yüksek yağ ile beslenip oluşan karaciğer mikroveziküler steatoz birikimlerinin sitoplazmadan otofaji yoluyla azaldığı tarafımızca gösterilmiştir. Egzersiz yaptırılan gruplarda p62 ve LC3B ifadeleri artmıştır. Özellikle p62 proteininin mikroveziküler steatoz birikimleri üzerinde immünpozitifliği gözlemlenmiştir. Mikroveziküler steatozların otofaji ile yıkımı sonucu homeostazın sağlandığı hem immünhistokimya boyamaları ile hem de düşen serum ALT, AST ve ALP değerleri ile tarafımızca ortaya konmuştur.

8 haftalık düzenli beslenme süreci YP+kolit grubu haricinde E+YK+kolit ve E+YY+kolit gruplarımızda ülseratif kolit koruması sağladığı (Ateşoğlu ark. yayınlanmamış veri) bulunmuşken hem histopatolojik hem de serum biyokimya değerlendirmeleri ile E+YK+kolit grubunda karaciğer ve böbrek sağlığında korunduğu bulunmuştur. Ancak böbrek ve karaciğer sağlığı açısından 8 haftadan daha uzun süreli yüksek karbonhidratlı beslenme ve egzersiz koşulları sağlandığı zaman hakkında yorum yapabilmek için daha uzun süre planlanmış deney çok verilerine ihtiyaç vardır. Literatürde egzersizin ve sağlıklı ilişkisinin incelenmesi adına makale yer alsa da çok az histopatolojik inceleme yapan yayın olması sebebiyle çalışmamız bundan sonraki çalışmalara ışık tutacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Onay Tarihi: 01/08/2022
Karar No: 2022/29

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: G.A., R.A., S.Ç., M.K., F.B.; Veri toplama ve işleme: G.A., R.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: G.A., R.A., S.Ç., M.K., F.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: G.A. Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar 2438 nolu proje kapsamında AYBÜ Bilimsel Araştırmalar Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

Yazarlar Dr. Öğretim Üyesi Hilal NAKKAŞ'a bu makaleye katkılarından dolayı teşekkür etmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence, *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 2006, 174(6): 801.
2. Physical activity, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (accessed 8 Apr2023).

3. Berryman JW. The art of medicine: Motion and rest: Galen on exercise and health, *The Lancet*, 2012, 380(9838): 210–211.
4. Rueggsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(7): a029694.
5. Exercise and well-being: a review of mental and physical health: Current Opinion in Psychiatry, https://journals.lww.com/psychiatry/Abstract/2005/03000/Exercise_and_well_being_a_review_of_mental_and.13.aspx (accessed 8 Apr2023).
6. Murphy MH, Blair SN, Murtagh EM. Accumulated versus continuous exercise for health benefit: A review of empirical studies, *Sports Medicine*, 2009, 39(1): 29–43.
7. Elmagd MA. Benefits, need and importance of daily exercise, *International Journal of Physical Education, Sports and Health*, 2016, 3(5): 22–27.
8. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(15): 11968–11980.
9. Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T *et al*. Myonectin is an exercise-induced Myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury, *Circ Res*, 2018, 123(12): 1326–1338.
10. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 607–610.
11. O’Gorman DJ, Krook A. Exercise and the Treatment of Diabetes and Obesity, *Medical Clinics of North America*, 2011, 95(5): 953–969.
12. Jacob N, Novaes JS, Behm DG, Vieira JG, Dias MR, Vianna JM. Characterization of Hormonal, Metabolic, and Inflammatory Responses in CrossFit® Training: A Systematic Review, *Front Physiol*, 2020, 11(August). doi:10.3389/fphys.2020.01001.
13. Feito Y, Patel P, Redondo AS, Heinrich KM. Effects of eight weeks of high intensity functional training on glucose control and body composition among overweight and obese adults, *Sports*, 2019, 7(2). doi:10.3390/sports7020051.
14. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodríguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease, *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(9): 789–796.
15. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease, 2018, (February): 475–482.
16. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(2 45-2): 419–427.
17. Mooren FC, Krüger K. Exercise, Autophagy, and Apoptosis, *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 135: 407–422.
18. Mooren FC, Krüger K. Exercise, Autophagy, and Apoptosis, *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 135: 407–422.
19. Farré JC, Subramani S. Mechanistic insights into selective autophagy pathways: Lessons from yeast, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(9): 537–552.
20. Walter KM, Schöenberger MJ, Trötzmüller M, Horn M, Elsässer HP, Moser AB, Lucas MS, Schwarz T, Gerber PA, Faust PL, Moch H, Köfeler HC, Krek W, Kovacs WJ. Hif-2 α Promotes degradation of mammalian peroxisomes by selective autophagy, *Cell Metab*, 2014, 20(5): 882–897.
21. Wang X, Li S, Liu Y, Ma C. Redox regulated peroxisome homeostasis, *Redox Biol*, 2015, 4: 104–108.
22. da Rocha AL, Pinto AP, Morais GP, Marafon BB, Rovina RL, Veras ASC, Teixeira GR, Pauli JR, de Moura LP, Cintra DE, Ropelle ER, Rivas DA, da Silva ASR. Moderate, but not excessive, training attenuates autophagy machinery in metabolic tissues, *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 1–21.
23. Rocchi A, He C. Regulation of Exercise-Induced Autophagy in Skeletal Muscle, *Curr Pathobiol Rep*, 2017, 5(2): 177–186.
24. Rusten TE, Stenmark H. P62, an autophagy hero or culprit?, *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 207–209.
25. Ichimura Y, Komatsu M. Selective degradation of p62 by autophagy, *Semin Immunopathol*, 2010, 32(4): 431–436.
26. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, Øvervatn A, Bjørkøy G, Johansen T. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*[S], *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33): 24131–24145.
27. Komatsu M, Waguri S, Koike M, Sou Y shin, Ueno T, Hara T *et al*. Homeostatic Levels of p62 Control Cytoplasmic Inclusion Body Formation in Autophagy-Deficient Mice, *Cell*, 2007, 131(6): 1149–1163.
28. Bjørkøy G, Lamark T, Brech A, Outzen H, Perander M, Øvervatn A, Stenmark H, Johansen T. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death, *Journal of Cell Biology*, 2005, 171(4): 603–614.
29. Zhu Y, Zhao L, Liu L, Gao P, Tian W, Wang X, Jin H, Xu H, Chen Q. Beclin 1 cleavage by caspase-3 inactivates autophagy and promotes apoptosis, *Protein Cell*, 2010, 1(5): 468–477.
30. Allan LA, Clarke PR. Apoptosis and autophagy: Regulation of caspase-9 by phosphorylation, *FEBS Journal*, 2009, 276(21): 6063–6073.
31. Gobatto CA, De Mello MAR, Sibuya CY, De Azevedo JRM, Dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise, *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, 2001, 130(1): 21–27.
32. Jean C, Rome S, Mathé V, Huneau JF, Aattouri N, Fromentin G, Achagiotis CL, Tomé D. Metabolic Evidence for Adaptation to a High Protein Diet in Rats, *J Nutr*, 2001, 131(1): 91–98.
33. Gray RS, Olefsky JM. Effect of a glucosidase inhibitor on the metabolic response of diabetic rats to a high carbohydrate diet, consisting of starch and sucrose, or glucose, *Metabolism*, 1982, 31(1): 88–92.
34. Gollisch KSC, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, Goodyear LJ. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(2): 495–504.
35. E. Renata Fabia; R. Willén; A. Ar’Rajab; R. Andersson; B. Åhrén; S. Bengmark. Acetic Acid-Induced Colitis in the Rat: A Reproducible Experimental Model for Acute Ulcerative Colitis, *European Surgical Research*, 1992, 24(4): 211–215.
36. Elbaz EM, Essam RM, Ahmed KA, Safwat MH. Donepezil halts acetic acid-induced experimental colitis in rats and its associated cognitive impairment through regulating inflammatory/oxidative/apoptotic cascades: An add-on to its anti-dementia activity, *Int Immunopharmacol*, 2023, 116. doi:10.1016/J.INTIMP.2023.109841.
37. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, Hassanein EHM, Ali FEM. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: A molecular and histochemical study, *Anatomical Record*, 2021, 304(3): 647–661.
38. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, Hassanein EHM, Ali FEM, Turlin B *et al*. Effects of pentoxifylline and alpha lipoic acid on methotrexate-induced damage in liver and kidney of rats, *Anatomical Record*, 2009, 39(3): 1122–1131.
39. Turlin B, Ramm GA, Purdie DM, Lainé F, Perrin M, Deugnier Y, Macdonald GA. Assessment of hepatic steatosis:

Ülseratif Kolitten Korunma Modeli

- Comparison of quantitative and semiquantitative methods in 108 liver biopsies, *Liver International*, 2009, 29(4): 530–535.
40. Akcan G, Alimogullari E, Abu-Issa R, Cayli S. Analysis of the developmental expression of small VCP-interacting protein and its interaction with steroidogenic acute regulatory protein in Leydig cells, *Reprod Biol*, 2020, 20(1): 88–96.
 41. Juraschek SP, Appel LJ, Anderson CAM, Miller ER. Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: Results from the omnihart trial, *American Journal of Kidney Diseases*, 2013, 61(4): 547–554.
 42. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: Satiating effect and kidney and bone health, *Advances in Nutrition*, 2015, 6(3): 260–266.
 43. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, Augustin LSA, Van Erk M, Geelen A, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. High-protein diets in hyperlipidemia: Effect of wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, 74(1): 57–63.
 44. van Elswyk ME, Weatherford CA, McNeill SH. A systematic review of renal health in healthy individuals associated with protein intake above the US recommended daily allowance in randomized controlled trials and observational studies, *Advances in Nutrition*, 2018, 9(4): 404–418.
 45. Pierre Amarenco, Julien Bogousslavsky, Alfred Callahan 3rd, Larry B Goldstein, Michael Hennerici, Amy E Rudolph, Henrik Sillesen, Lisa Simunovic, Michael Szarek, K M A Welch, Justin A Zivin SP by AR in CL (SPARCL) I. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates, *New England Journal of Medicine*, 2011, 365: 687–696.
 46. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, 31(8): 1667–1679.
 47. Rouhani MH, Najafabadi MM, Esmailzadeh A, Feizi A, Azadbakht L. Direct association between high fat dietary pattern and risk of being in the higher stages of chronic kidney disease, <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000260>, 2019, 89(5–6): 261–270.
 48. Friedman AN. High-protein diets: Potential effects on the kidney in renal health and disease, *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, 44(6): 950–962.
 49. Kamper AL, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function, *Annu Rev Nutr*, 2017, 37(June): 347–369.
 50. Granqvist AB, Ericsson A, Sanchez J, Tonelius P, William-Olsson L, Dahlqvist U, Andersson AK, Tomic TT, Hudkins K, Alpers CE, Pellegrini G, Söderberg M. High protein diet accelerates diabetes and kidney disease in the BTBR ob/ob mouse, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(3): F763–F771.
 51. Skov AR, Toubro S, Bülow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects, *Int J Obes*, 1999, 23(11): 1170–1177.
 52. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease, *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(18): 1765–1776.
 53. Hashim K, Chin K. The Mechanism of Kelulut Honey in Reversing Metabolic Changes in Rats Fed with High-Carbohydrate High-Fat Diet, *Molecules*, 2023, : 28.
 54. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Brinkworth GD. Long-Term effects of a very low carbohydrate compared with a high carbohydrate diet on renal function in individuals with type 2 diabetes: A randomized trial, *Medicine (United States)*, 2015, 94(47): e2181.
 55. Juszcak F, Vlassembrouck M, Botton O, Zwakhals T, Decarmoncle M, Tassin A, Caron N, Declèves AE. Delayed exercise training improves obesity-induced chronic kidney disease by activating ampk pathway in high-fat diet-fed mice, *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 1–20.
 56. De Castro UGM, Dos Santos RAS, Silva ME, De Lima WG, Campagnole-Santos MJ, Alzamora AC. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats, *Lipids Health Dis*, 2013, 12(1): 1–11.
 57. Park S, Kim CS, Lee J, Kim JS, Kim J. Effect of Regular Exercise on the Histochemical Changes of D-Galactose-Induced Oxidative Renal Injury in High-Fat Diet-Fed Rats, *Acta Histochem Cytochem*, 2013, 46(4): 111–119.
 58. Díaz-Rúa R, Keijer J, Palou A, van Schothorst EM, Oliver P. Long-term intake of a high-protein diet increases liver triacylglycerol deposition pathways and hepatic signs of injury in rats, *J Nutr Biochem*, 2017, 46: 39–48.
 59. Liu Y, Lu Q, Xi L, Gong Y, Su J, Han D, Zhang Z, Liu H, Jin J, Yang Y, Zhu X, Xie S. Effects of Replacement of Dietary Fishmeal by Cottonseed Protein Concentrate on Growth Performance, Liver Health, and Intestinal Histology of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*), *Front Physiol*, 2021, 12: 2308.
 60. Mashmoul M, Azlan A, Mohtarrudin N, Mohd Yusof BN, Khaza'ai H, Khoo HE, Farzadnia M, Boroushaki MT. Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats, *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 1–7.
 61. French WW, Dridi S, Shouse SA, Wu H, Hawley A, Lee SO, Gu X, Baum JJ. A High-Protein Diet Reduces Weight Gain, Decreases Food Intake, Decreases Liver Fat Deposition, and Improves Markers of Muscle Metabolism in Obese Zucker Rats, *Nutrients* 2017, Vol 9, Page 587, 2017, 9(6): 587.
 62. Romano N, Fischer H, Rubio-Benito MM, Overtuf K, Sinha AK, Kumar V. Different dietary combinations of high/low starch and fat with or without bile acid supplementation on growth, liver histopathology, gene expression and fatty acid composition of largemouth bass, *Micropterus salmoides*, *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2022, 266: 111157.
 63. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review, *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 912–918.
 64. Exercise-induced leukocyte apoptosis - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974724/> (accessed 8 Apr2023).
 65. Jamart C, Benoit N, Raymackers JM, Kim HJ, Kim CK, Francaux M. Autophagy-related and autophagy-regulatory genes are induced in human muscle after ultraendurance exercise, *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(8): 3173–3177.
 66. Jamart C, Francaux M, Millet GY, Deldicque L, Frère D, Féasson L. Modulation of autophagy and ubiquitin-proteasome pathways during ultra-endurance running, *J Appl Physiol*, 2012, 112(9): 1529–1537.
 67. Chun SK, Lee S, Yang MJ, Leeuwenburgh C, Kim JS. Exercise-Induced Autophagy in Fatty Liver Disease, *Exerc Sport Sci Rev*, 2017, 45(3): 181.

Myricetin'in LNCaP Androjen Bağımlı Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması

Özlem CESUR GÜNAY¹, Mücahit SEÇME²

¹ Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karabük.

² Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ordu.

ÖZET

Prostat kanseri dünyada erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser türüdür. Prostat kanserinin morbidite ve mortalitesi son zamanlarda artmıştır. Tedavisi için birçok alternatif yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılsa da, prostat kanseri hala kötü prognoz sergilemekte ve yüksek ölüm oranları ile karşılaşılmaktadır. Myricetin, antikanser özelliği ile ilgi çeken doğal bir flavonoid bileşiktir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar myricetin'in çeşitli mekanizmalar yoluyla prostat kanserini etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Bu çalışmanın amacı artan dozlarda myricetin uygulamasının androjen reseptör bağımlı insan prostat kanser hücre hattı olan LNCaP hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerini belirlemek ve apoptozla ilişkili BAX ve BCL2 genlerinin ekspresyon seviyelerini tespit etmektir. LNCaP hücreleri myricetin'in 10 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM'lık konsantrasyonları ile 24 ve 48 saat süresince inkübe edilmiş ve hücre canlılığındaki değişimler 2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil)-2Htetrazolyum-5-karboksanilid (XTT) yöntemiyle belirlenerek IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. BAX ve BCL2 gen ifadelerindeki değişimler ise Real-Time PCR metoduyla belirlenmiş ve elde edilen verilerin analizinde ΔΔCT metodu kullanılmıştır. Myricetin'in uygulanan bütün dozlarda kontrole göre LNCaP hücre canlılığını azalttığı gösterilmiş olup IC₅₀ değeri 24. saat için 123.76 µM, 48. saat için ise 84.79 µM olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, myricetin uygulamasının apoptoz ilişkili BAX gen ifadesini istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde artırırken BCL2 gen ifadesini ise azalttığı görülmüştür. Myricetin'in LNCaP hücrelerindeki antiproliferatif ve apoptotik etkileri daha detaylı olarak araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Myricetin. LNCaP Hücre Hattı. Apoptoz. Bax ve Bcl-2 Gen Ekspresyonu.

'Investigation of the Effect of Myricetin On Human Androgen Dependent Prostate Cancer Cells'

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common type of cancer amongst men worldwide. The morbidity and mortality of prostate cancer has increased recently. Although many alternative approaches have been tried to be developed for the treatment, prostate cancer still has a poor prognosis and high mortality rates. Myricetin is a natural flavonoid compound of interest for its anticancer properties. *In vitro* and *in vivo* studies show that myricetin effectively impedes prostate cancer through several mechanisms. The aim of this study was to determine the effects of increasing doses of myricetin on the viability of LNCaP cells, an androgen receptor-dependent human prostate cancer cell line, and to determine the expression levels of the apoptosis-related BAX and BCL2 genes. LNCaP cells were incubated with myricetin at concentrations of 10 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM for 24 and 48 hours and alterations in cell viability were determined by 2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfofenil))-2Htetrazolium-5-carboxanilide (XTT) method and IC₅₀ values were calculated. Changes in BAX and BCL2 gene expressions were investigated by Real-Time PCR and the data was analysed using ΔΔCT method. It was shown that myricetin decreased LNCaP cell viability at all doses used compared to the control, and the IC₅₀ value was determined as 123.76 µM for the 24th hour and 84.79 µM for the 48th hour. In addition, it was observed that myricetin administration increased apoptosis associated BAX gene expression at a statistically significant level, while it was decreasing BCL2 gene expression. The antiproliferative and apoptotic effects of myricetin on LNCaP cells need to be investigated in more detail.

Keywords: Myricetin. LNCaP Cell Line. Apoptosis. BAX ve BCL2 Gene Expressions.

Geliş Tarihi: 28 Mart 2023

Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023

Dr. Özlem CESUR GÜNAY
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Karabük
Tel.: 444 0 478
E-posta: ozlemcesur@karabuk.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Özlem CESUR GÜNAY: 0000-0002-1670-696X
Mücahit SEÇME: 0000-0002-2084-760X

Dünya çapında kanser ilişkili ölümler değerlendirildiğinde prostat kanseri erkekler için ikinci sırada gelen ölüm nedenidir¹. Erken teşhis ile prostat kanseri metastaz yapmadan önce büyük olasılıkla başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir². Bugüne kadar prostat kanseri tedavisinde kullanılan yaklaşımlar cerrahi girişim, radyoterapi, kemoterapi, tıbbi kastrasyon ve hormon tedavisidir. Kapsamlı araştırmalar alternatif tedavi yaklaşımları geliştirmeye çalışsalar da, prostat kanseri hala kötü prognoz sergilemekte ve yüksek ölüm oranları ile karşılaşılmaktadır^{3,4}. Ayrıca hastalığın ilerleyen

evrelerinde kanser hücrelerinin geliştirdiği kemoterapi ve antiandrojenik tedavi dirençleri mevcut tedavi protokollerini zorlamaktadır; bu nedenle de yeni terapötik stratejilerin formülize edilmesi ve düşük toksisiteye sahip etkili antikanser ilaçların bulunması önemlidir⁵. Bu düşünceler ışığında, prostat kanserinin tedavisi ve önlenmesi için etkili, güvenli ve doğal kemopreventif ve kemoprotektif bileşikler kullanılması gündeme gelmiştir.

Günümüzde klinikte kullanılan çoğu ilaç molekülünün köklerinin doğal ürünlere dayandığı bilinmektedir. Bunlar arasında yer alan polifenoller, bitkilerde ikincil metabolizma ürünü olarak oluşan ve oldukça yaygın olarak bulunan, UV ışınlarına, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bitkiyi koruyan, bitkisel hormonları düzenleyen, enzim inhibisyonunda ve tozlayıcıları cezbetme gibi çeşitli aktivitelerde rol oynayan bitkisel kaynaklı bir molekül grubudur⁶. İnsanların tükettiği gıdalar içerisinde en yaygın olarak bulunan polifenol sınıfı, flavanlar, flavonlar, flavonoller ve antosiyanidinleri içeren flavonoidlerdir. Flavonoidler bakımından zengin içerikli diyetler prostat kanseri görülme sıklığında ve mortalitesinde azalma ile ilişkilendirilebilir. Prostat kanseri görülme sıklığının diyetlerinde batı ülkelerine kıyasla yaklaşık 100 kat daha fazla flavonoid bulunan (soya ve yeşil çayda olduğu gibi) Çin ve Japonya gibi Doğu Asya ülkelerinde daha az olduğu söylenebilir^{7,8}.

Quercetin, kaempferol ve isorhamnetin ile birlikte flavonoller içerisinde yer alan myricetin, 3,3',4',5,5',7-hekzahidroksiflavon, ağırlıklı olarak meyvelerde, sebzelerde, sert kabuklu yemişlerde, tıbbi bitkilerde, çaylarda ve şarapta bulunur. Myricetin antikanser, antidiyabetik, antiaging, antihipertansif, antienflamatuvar, antialerjik ve analjezik aktiviteler gibi önemli farmakolojik potansiyellere sahip olması bu molekülü oldukça ilgi çekici bir hale getirmiştir⁹. Birçok prelinik ve klinik çalışmada, doğal kaynaklardan elde edilen myricetin çeşitli kanser türlerine karşı umut verici etkileri bildirilmiştir. Ayrıca bu molekülün kanserin başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynayan enzimleri inhibe etme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Myricetin HCT-15 insan kolon kanseri hücrelerinde BCL2 ile ilişkili X proteini (BAX)/BCL2 oranını anlamlı seviyede artırarak sitotoksik etki gösterdiği ve doza bağlı olarak apoptozu tetiklediği gösterilmiştir¹⁰. Benzer şekilde, insan yumurtalık kanseri hücreleri (SKOV3, A2780 ve OVCAR3) ile yapılan çeşitli çalışmalarda, myricetin hücre canlılığını ve büyümesini inhibe ettiği, hücre döngüsünü durdurduğu, hücre invazyonunu önemli ölçüde engelleme potansiyeline sahip olduğu ve endoplazmik retikulum stresi ve DNA çift sarmal kırıkları yoluyla apoptozu indükleyebildiği gözlenmiştir¹¹⁻¹⁴. Myricetin ayrıca radyoterapi veya kemoterapi ile birlikte kombine olarak uygulanarak sırasıyla insan akciğer

adenokarsinomu A549 hücrelerini radyoterapiye ve özofagus kanseri EC9706 hücrelerini ise 5'fluorourasil ile kemoterapiye daha duyarlı hale getirmiştir^{15,16}. Myricetin apoptotik ve antiproliferatif etkileri tiroid kanseri, meme kanseri, servikal kanser, hepatosellüler karsinom ve glioma hücrelerinde olduğu gibi fare modellerinde de gösterilmiştir^{15,17-23}. Bu hücrelerde gözlenen apoptotik etkiler BAX/BCL2 oranının ve Bad ve p53 düzeylerinin artması, caspazların aktivasyonu, H₂O₂ üretimi, ya da Mad1, PIM1, AKT ve ERK1/2 gibi farklı yollarda yer alan proliferasyonla ve hücre sağkalımı ile ilişkili genlerin ifadelerinin değişmesinden kaynaklanmaktadır²⁴.

Bu çalışma, farklı dozlarda uygulanan myricetin androjen reseptör bağımlı insan prostat kanser hücre hattı olan LNCaP hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerini belirlemek ve bu bileşiğin terapötik potansiyelini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca myricetin LNCaP hücrelerinde apoptoz ilişkili genler olan proapoptotik BAX ve anti-apoptotik BCL2 genlerinin ekspresyon seviyelerindeki değişimler Real-Time PCR metoduyla çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

1- Hücre Kültürü:

LNCaP hücreleri %1 L-glutamin, 100 U/ml penisilin ve 0,1 mg/ml streptomisin ve %10 FBS ile zenginleştirilmiş RPMI-1640 (Gibco, ABD) besi ortamlarını içeren 75 cm² kültür flasklarında beslenmişlerdir. Hücreleri içeren flasklar nemli bir inkübatör içerisine yatay pozisyonda tutulmuştur (37°C; 5% CO₂). Hücreler konflüent olduklarında flasklardan Tripsin-EDTA (Gibco, ABD) solüsyonu kullanılarak ayrıldıktan sonra 96-kuyucuklu ya da 6-kuyucuklu plaklara aktararak sırasıyla 2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil)-2Htetrazolyum-5-karboksanilid (XTT) ve Real-Time PCR analizlerinde kullanılmıştır.

2- XTT Analizi:

Myricetin LNCaP hücrelerine uygulanıp zamana ve doza bağımlı olarak hücre canlılığının belirlenmesi ve hücrelerin %50'sinin yaşadığı dozun tespit edilmesi için XTT yöntemiyle hücre proliferasyon testi gerçekleştirilmiştir. Myricetin LNCaP hücrelerindeki doz ve zamana bağlı sitotoksik etkisinin belirlenmesi için hücreler 96-kuyucuklu hücre kültürü plaklarına 2x10⁴/kuyucuk miktarında ekilmiştir. Hücrelerin kültür plaklarına yapışabilmesi için 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Myricetin 10 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM'lık konsantrasyonları %10 serum içeren tam besiyerinde binde bir oranında Dimethylsülfoksit (DMSO) içinde çözülerek hazırlanmıştır. Literatür bilgileri ışığında uygulanacak dozlara karar verilmiştir^{20,25-27}. Kontrol grubuna tam besi yeri içerisinde etken madde olmaksızın

Myricetin'in Prostat Kanseri Üzerine Etkisi

uygulanmıştır. Hücre proliferasyonu Cell Proliferation Assay with XTT Reagent-Cell Proliferation Kit (Cat # 20-300-1000-Biological Industries) ile belirlenmiştir. Zamana bağımlı etkinin ortaya çıkartılması için analizler 24. ve 48. saatlerde gerçekleştirilmiştir. Bu saatler sonunda her bir kuyucuğa 100 µL besiyeri eklendikten sonra 50 µL aktive edilmiş XTT solüsyonu (49 µL XTT Reagent Solüsyonu ve 1 µL Aktivatör Solüsyonu) ilave edilmiştir. Madde ilavesini 4 saat takiben çalışılan grupların absorbans değerlerinin (OD) okumaları ELISA cihazında (Multiskan GO, Thermo) 450 nm dalga boyunda ve 630 nm referans aralığında gerçekleştirilmiştir. Hücre canlılığı yüzdesi (%) hesaplanırken her bir kuyucukta tespit edilen optik dansite değeri kontrol optik dansite değerine bölünmüş ve yüz ile çarpılmıştır. IC₅₀ dozu online IC₅₀ hesaplama platformu kullanılarak (<https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>) probit sayıları (y) ve karşılık gelen log doz konsantrasyonu (x) olacak şekilde hazırlanan non-linear bir regresyon eğrisi ile belirlenmiştir.

3. RNA İzolasyonu:

Gen ifadesindeki değişimleri belirleyebilmek için kontrol ve doz gruplarında RNA izolasyonu için Trizol Reagent (HibriGen, Türkiye) kullanılmıştır. Hücreler öncelikle 3x10⁶ hücre olacak şekilde 6-kuyucuklu plaklara ekilmiştir ve XTT analizi sonucu belirlenen dozlar uygulanmıştır (IC₅₀ 84.79 µM ve 48 saat). Hücreler, 6-kuyucuklu kültür plakalarında her plaka için 500 µl olacak şekilde Trizol eklenip scraper kazıyıcı ile toplanarak ependorf tüplere (1 ml) aktarılmıştır. Her bir ependorf tüpe 200 µl kloroform ilave edilip iyice pipetlendikten sonra oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona bırakılmıştır. Soğutmalı santrifüj ile +4°C'de 15.000g'de 20 dk santrifüj edilmiş ve renksiz olan üst faz toplanıp ayrı bir ependorf tüpüne alınmıştır. Toplanan bu üst fazın üzerine 500 µl izopropanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra tekrar +4°C'de 15.000 g'de 30 dk santrifüj edilmiştir. Pelet üzerine %70'lik etanol ilave edilerek +4°C'de 12.000 g'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırılıp pelet kısa süreli hava temasıyla kurutulmuş ve sonrasında 40 µl RNase-DNase free su ile çözünmüştür. İzole edilen RNA'nın konsantrasyonu ve saflığı Nanodrop cihazı (Thermo) ile ölçülmüştür.

4- cDNA Sentezi:

İzole edilen total RNA'lardan Real-Time PCR (RT-PCR) için kullanılmak üzere cDNA sentezi High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, ABD) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96-kuyucuklu plaklar (Applied Biosystems™ MicroAmp™ Fast Optical 96-Well Reaction Plate) kullanılarak StepOne Plus Real-Time (Applied Biosystem, ABD) PCR cihazı ile gerçekleştirilmiştir. cDNA sentezi total RNA son

konsantrasyonu 2 µg olacak şekilde kit protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen cDNA örnekleri -20°C'de muhafaza edilmiştir.

5- RT-PCR Testi:

Myricetin'in LNCaP hücre hattında BAX ve BCL2'nin mRNA düzeyindeki gen ekspresyon değişimine olan etkisi StepOne Plus Real-Time PCR (Applied Biosystems, ABD) ile tespit edilmiştir. GAPDH normalizasyon amaçlı housekeeping olarak kullanılmıştır. Genlerin primer sekans bilgileri şu şekildedir: BAX forward 5'-TCAGGATGCGTCCACCAAGAAG-3' ve reverse 5'-TGTGTCCACGGCGCAATCATC-3'; BCL2 forward 5'-TGCACCTGACGCCCTTAC-3' ve reverse 5'-AGACAGCCAGGAGAAATCAAACAG-3'; GAPDH forward 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3' ve reverse 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGA-3'. Çalışmamızda RealQ Plus 2X Master Mixgreen (Ampliqon, Danimarka) kullanılmış ve ilgili SyberGreen Master Mix protokolü uygulanmıştır. Reaksiyon koşulları her bir kuyucukta 5,5 µl SyberGreen, 6,5 µl nükleaz içermeyen su, 2 µl (1 µl reverse+ 1 µl forward) primer ve 1 µl cDNA olacak şekilde 96-kuyucuklu plaklarda kurulmuş ve yüzeyleri şeffaf yapışkan etiketle (Applied Biosystems™ 96-Well Reaction Plate seal, ABD) kapatılmıştır. StepOne Plus Real-Time PCR cihazına yüklenen plaklarda yer alan cDNA molekülleri, 1 döngü 95°C'de 15 dakika denatürasyon, 40 döngü olacak şekilde, 95°C'de 15 sn ve 60°C'de 30 sn ve 72°C 30 saniye olarak amplifiye edilmiştir. Reaksiyona ayrıca 1 döngü Melting curve basamağı da eklenmiştir (95°C'de 15 saniye ve 60°C'de 1 dakika).

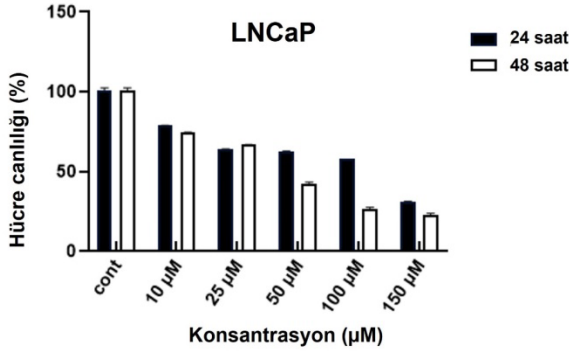
6. İstatistiksel Analiz:

Elde edilen mRNA'ların ekspresyonlarındaki değişimin verileri $\Delta\Delta CT$ metodu ile analiz edilmiştir. Web tabanlı "RT² Profiler™ PCR Array Data Analysis" <https://www.qiagen.com/tr/shop/genes-and-pathways/data-analysis-center-overview-page/>) programında ekspresyon değerleri $\pm 3SD$ karşılaştırılması temeline bağlı olarak analiz edilmiştir ve gruplar arasındaki istatistiksel değişim "Student's t-test" ile karşılaştırılmıştır. Kat değişimi değerleri (Fold change ve Fold regulation) de $\Delta\Delta CT$ tabanlı olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Myricetin değişen dozlarda LNCaP hücrelerine uygulanarak zamana ve doza bağlı hücre canlılığı tespit edilmiştir. Myricetin'in test edilen konsantrasyonları 10 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM olup, 24 veya 48 saat süre uygulanan bütün dozlarda kontrole göre hücre canlılığının azaldığı gösterilmiştir (Şekil 1). Myricetin LNCaP hücrelerinde artan doza bağlı olarak hücre

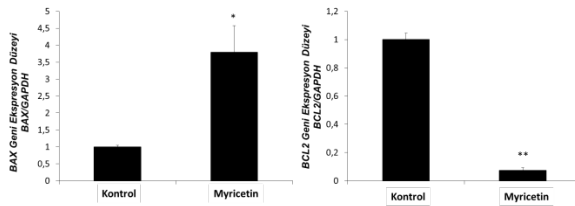
proliferasyonunu azaltmıştır. IC₅₀ değeri 24. saat için 123.76 µM, 48. saat için ise 84.79 µM olarak tespit edilmiştir. 48. saatte daha düşük dozda etki gösterdiği için gen ifadelerindeki değişimin tespiti için 48. saatteki 84.79 µM doz ve zaman ile çalışmaya devam edilmiştir.



Şekil 1:

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan Myricetin'in LNCaP hücrelerinin 24 ve 48 saat sonundaki hücre canlılığı üzerine etkisinin XTT analizi ile gösterilmesi.

Myricetin'in 48. saatteki IC₅₀ doz konsantrasyonu olan 84.79 µM uygulamasının BAX ve BCL2 genlerinin ifadeleri üzerindeki yani bu genlerin mRNA ekspresyonlarındaki değişim Real-Time PCR metoduyla çalışılmış olup kontrol olarak kullanılan GAPDH gen ifadesine göre normalize edilerek ΔΔCT metodu ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda, LNCaP hücrelerinde myricetin uygulamasının BAX gen ifadesini istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde artırırken (p<0.02), BCL2 gen ifadesini ise azalttığı görülmüştür (p<0.001) (Şekil 2).



Şekil 2:

*Myricetin'in IC₅₀ değeri olan 84.79 µM konsantrasyonda ve 48 saat süresince uygulandığı LNCaP hücrelerinde BAX ve BCL2 gen ekspresyon seviyelerinin grafikleri (*p<0.02, **p<0.001).*

Tartışma ve Sonuç

Prostat kanseri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Globocan 2020 verilerine göre 1,4 milyon yeni vaka ve 375 bin ölüm ile dünya çapında erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü olarak belirlenmiş olup, erkeklerde kanserden kaynaklı ölümler arasında ise akciğer, karaciğer, kolorektal ve mide kanserlerini takiben beşinci sırada yer almaktadır²⁸. Batı ülkelerinde prostat kanseri

görülme sıklığı her 100 bin kişide 70-100 kişi iken, Türkiye'de 35 kişi olarak bildirilmiş ve yüz bin kişiden ise sadece birinin 40 yaşına gelmeden prostat kanseri tanısı aldığı belirtilmiştir²⁹. Prostat kanseri, etiolojisi tam bilinmeyen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri arasında yaş, genetik yatkınlık, etnik köken, coğrafik konum, çevresel faktörler ve diyet yer alır.

Kanser kemoprevensiyonu kanserin gelişimini ve ilerlemesini engellemek ve tedavi etmek amacıyla toksik olmayan doğal veya sentetik maddelerin kullanımınıdır³⁰. Yüksek prevalansı ve yavaş ilerlemesi nedeniyle prostat kanseri kemoprevensiyon stratejileri için ideal bir hedef olmuştur. Vitaminler, mineral maddeler ve özellikle polifenoller gibi doğal bileşiklerin kronik bazı hastalıklar üzerinde antienflamatuvar, antiviral, antialerjik, antioksidan ve antitümör etkileri olduğu bilinmektedir³¹. Epidemiyolojik ve prelinik birçok çalışma polifenollerden özellikle flavonoidlerin meme, akciğer ve kolon kanserleri gibi çeşitli kanser türlerine karşı tümör gelişimini ve büyümesini baskılayan antiproliferatif etkilere sahip olduğunu göstermektedir. İlave olarak, flavonoidler farklı moleküler yapı özelliklerinden dolayı geniş çeşitlilik gösterirler ve bu sebeple hem insan sağlığı açısından hem de deneysel olarak çeşitli biyolojik etkilere sahip olabilirler. Bu çalışmada androjen bağımlı bir prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP hücrelerinde myricetin'in hücre canlılığı ve apoptoz ilişkili bazı gen ifadeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Hücre canlılığını test etmek için yapılan XTT deneyi sonuçlarına göre myricetin, doza bağımlı olarak hücre canlılığını azaltmış olup 48. saatteki IC₅₀ doz konsantrasyonu 84.79 µM olarak belirlenmiştir. Literatüre bakıldığında androjen bağımsız prostat kanseri PC-3 hücrelerinde myricetin'in antiproliferatif etkisi MTT deneyi ile değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızdaki ile benzer olarak IC₅₀ doz konsantrasyonu 94.48 µM olarak bulunmuştur³². Başka bir çalışmada yine androjen bağımsız prostat kanseri hücreleri olan PC-3 ve DU-145'te 48 saat sonrası hücre canlılığı kolorimetrik olarak test edilmiş ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 47.6 µM ve 55.3 µM olarak bulunmuştur²⁶. Aynı çalışmada sağlıklı prostat RWPE-1 hücrelerinde de canlılığa bakılmış ve IC₅₀ değeri prostat kanseri hücrelerine kıyasla daha yüksek olarak (362.1 µM) olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla myricetin'in benzer konsantrasyonlarda sağlıklı prostat hücrelerinde hücre canlılığını daha az azalttığına belirtilmiş olması bizim çalışmamıza da katkı sunmaktadır. Diğer bir çalışmada ise myricetin ile muamele edilmiş LNCaP hücrelerinin 72 saat sonraki hücre canlılığı MTT testi ile kolorimetrik olarak analiz edilmiş ve IC₅₀ değeri 18.5 µM olarak hesaplanmıştır³³.

Kemoterapötik ajanlar aracılığıyla apoptozun indüklenmesinde mitokondriyal yollar oldukça önemlidir³⁴. Mitokondri yapısının ve işlevinin

Myricetin'in Prostat Kanseri Üzerine Etkisi

bozulması, hücre ölümü için gerekli iki ana mekanizma olan BAX/BCL2 oranında bir artışa ve kaspazların aktivasyonuna neden olur. Çeşitli kanser hücrelerinde myricetin'in indüklediği apoptotik mekanizmalar güncel çalışmalarla aydınlatılmaya devam etmektedir. Myricetin'in mitokondriyal yollarla apoptozu tetiklediği birçok çalışmada belirtilmiş olup buna ilave olarak p53 artışı, H₂O₂ üretimi, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve DNA çift sarmal kırıklarının dahil olduğu diğer yollardan da apoptozu indükleyebildiği bilinmektedir.

Hücre ölümü uyaranları BCL2 ailesine ait belirli proteinlerin lokalizasyonunu değiştirir. Örneğin, apoptotik hücre ölümü uyaranları BAX'ın sitozolden mitokondri dış membranına taşınmasını teşvik ederek geçirgenliğini değiştirir ve takiben de sitokrom c salınımı gerçekleşir. Sitokrom c'nin sitozolik birikimi de sırayla apoptozom komplekslerinin oluşumuna ve kaspazların aktivasyonuna neden olur³⁵. Bu çalışmada, LNCaP hücrelerine myricetin uygulandığında BAX ve BCL2 gen ifadelerinin anlamlı düzeyde değiştiği gözlenmiştir. BCL2, hücre sağkalımında önemlidir ve çeşitli uyaranlarla tetiklenen hücre apoptozunu inhibe ettiği için BCL2'nin hücre apoptozunun negatif bir düzenleyicisi olduğu söylenebilir³⁶. Dolayısıyla, BCL2 seviyelerindeki azalmalar, mitokondriyal bozulmanın aracılık ettiği apoptotik hücre ölümü ile doğrudan ilişkilidir³⁷. Tersine, mitokondride BAX (proapoptotik BCL2 ailesinin bir üyesi) seviyelerindeki artışlar ise apoptotik hücre ölümünün bir göstergesidir³⁸. Biz bu çalışmada, myricetin uygulamasının prostat kanseri hücrelerinde BCL2 düzeylerini düşürdüğünü, BAX düzeylerini ve sonuç olarak da BAX/BCL2 oranını ise artırdığını gözlemledik. Sadece BAX ve BCL2 ekspresyonunun araştırılması total apoptozu göstermemekle birlikte, apoptoz ilişkili iki önemli marker genin değişiminin tespit edilmesi apoptoz mekanizmasının anlaşılmasına katkı sunmaktadır. Dolayısıyla myricetin'in BCL2 seviyesini azaltıp BAX'ın sitoplazmadan mitokondriye translokasyonunu indükleyerek mitokondriyal bütünlüğün bozulmasına ve apoptozu sebep olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde myricetin'in hepatosellüler karsinom HepG2 ve meme kanseri MCF-7 hücrelerinde BAX/BCL2 oranını ve çeşitli kaspaz aktivitelerini artırdığı; insan papiller tiroid kanseri SNU-790 HPTC hücrelerinde ise bunlara ilave olarak kaspazdan bağımsız olan apoptoz ile ilişkili apoptoz indükleyici faktör (AIF) ifadesinin de indüklendiği gösterilmiştir^{17,39,40}. HCT-15 hücre hattı ile yapılan başka bir çalışmada myricetin'in 100 µM konsantrasyonda uygulandığında hücre canlılığının %70 oranında azaldığı ve apoptozun indüklendiği görülmüştür⁴¹. Ayrıca western blot analizi ile normal apoptotik protein profili incelendiğinde kaspaz-3, 9 veya mitokondriyal sitokrom c ifadesinde bir artış gözlenmeyip, AIF ifadesinin indüklenerek BAX/BCL2 oranında bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir⁴¹. Deri kanseri A431 hücrelerinde de

myricetin hücre canlılığını azaltıp, hücre döngüsünü durdurmuş ve BAX/BCL2 oranında artışın yanı sıra ROS üretimini tetikleyerek hücreleri apoptozu sürüklemiştir⁴². Myricetin'in çeşitli kanser hücre hatlarındaki etkileri değerlendirildiğinde apoptozda yer alan genler ve ekspresyon düzeylerinin büyük ölçüde hücre hattının tipine bağlı olduğu görülmektedir.

Bitki polifenollerinin tümör hücrelerinin gelişimini ve proliferasyonunu engelleyici etkileri bilinmekle birlikte bu moleküller daha detaylı araştırılmalıdır. Çünkü, kanser mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır ve tedavi protokollerinde hala eksiklikler ya da ciddi yan etkiler gözlenmekte ve ayrıca oluşabilecek kemoterapi dirençleri tedaviyi sınırlandırmaktadır. Bu sebeple, deneysel araştırmalarda kanser tedavisi için bitki kaynaklı bu ve benzeri bileşikler kombine uygulayarak ya da yaygın kullanılan kemoterapi ilaçları ile kombine ederek tedaviler planlanabilir. Bu tarz uygulamalar ile sinerjik etkiler elde edilirse, mevcut kemoterapi ajanlarının daha düşük dozlarda kullanılması sağlanarak istenmeyen yan etkileri engellenebilir. Bu çalışma myricetin'in anti-proliferatif ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi için planlanmış ve sonuç olarak da myricetin'in hücre canlılığını azalttığı ve proapoptotik BAX geninin ifadesini artırırken antiapoptotik BCL2 gen ifadesini azalttığı ortaya çıkarılmıştır. Çalışmaya sağlıklı prostat hücrelerinin dahil edilmemiş olması ve total apoptoz durumunun Annexin-V ve TUNEL gibi yöntemlerle analiz edilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Bu molekülün indüklediği hücre ölüm mekanizmalarının daha net ortaya çıkartılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmada hücre hatları kullanıldığından etik kurul onayı alınması gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynakça

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(4):366-81.
3. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021;7(1):9.
4. Armstrong CM, Gao AC. Dysregulated androgen synthesis and anti-androgen resistance in advanced prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2021;9(4):292-300.

5. Sumanasuriya S, De Bono J. Treatment of Advanced Prostate Cancer-A Review of Current Therapies and Future Promise. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(6):a030635.
6. Matilla MA. Chapter 10 - Metabolic Responses of Plants Upon Different Plant-Pathogen Interactions. In: Ahmad P, Ahanger MA, Singh VP, Tripathi DK, Alam P, Alyemeni MN, editors. *Plant Metabolites and Regulation Under Environmental Stress*: Academic Press; 2018. p. 195-214.
7. Ganry O. Phytoestrogens and prostate cancer risk. *Preventive medicine.* 2005;41(1):1-6.
8. Haddad AQ, Venkateswaran V, Viswanathan L, Teahan SJ, Fleshner NE, Klotz LH. Novel antiproliferative flavonoids induce cell cycle arrest in human prostate cancer cell lines. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2006;9(1):68-76.
9. Imran M, Saeed F, Hussain G, Imran A, Mehmood Z, Gondal TA, et al. Myricetin: A comprehensive review on its biological potentials. *Food Sci Nutr.* 2021;9(10):5854-68.
10. Zhu ML, Zhang PM, Jiang M, Yu SW, Wang L. Myricetin induces apoptosis and autophagy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling in human colon cancer cells. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):209.
11. Berköz M, Yalın S, Özkan-Yılmaz F, Özlüer-Hunt A, Krośniak M, Francik R, et al. Protective effect of myricetin, apigenin, and hesperidin pretreatments on cyclophosphamide-induced immunosuppression. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2021;43(3):353-69.
12. Li Q, Tan Q, Ma Y, Gu Z, Chen S. Myricetin Suppresses Ovarian Cancer In Vitro by Activating the p38/Sapla Signaling Pathway and Suppressing Intracellular Oxidative Stress. *Frontiers in Oncology.* 2022;12:903394.
13. Tavsan Z, Kayali HA. Flavonoids showed anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;116:109004.
14. Xu Y, Xie Q, Wu S, Yi D, Yu Y, Liu S, et al. Myricetin induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and DNA double-strand breaks in human ovarian cancer cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(3):2094-100.
15. Zhang S, Wang L, Liu H, Zhao G, Ming L. Enhancement of recombinant myricetin on the radiosensitivity of lung cancer A549 and H1299 cells. *Diagn Pathol.* 2014;9:68.
16. Wang L, Feng J, Chen X, Guo W, Du Y, Wang Y, et al. Myricetin enhance chemosensitivity of 5-fluorouracil on esophageal carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int.* 2014;14:71.
17. Ha TK, Jung I, Kim ME, Bae SK, Lee JS. Anti-cancer activity of myricetin against human papillary thyroid cancer cells involves mitochondrial dysfunction-mediated apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;91:378-84.
18. Jiang M, Zhu M, Wang L, Yu S. Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of myricetin. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;120:109506.
19. Jose J, Dhanya AT, Haridas KR, Sumesh Kumar TM, Jayaraman S, Variyar EJ, et al. Structural characterization of a novel derivative of myricetin from *Mimosa pudica* as an anti-proliferative agent for the treatment of cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016;84:1067-77.
20. Sajedi N, Homayoun M, Mohammadi F, Soleimani M. Myricetin Exerts its Apoptotic Effects on MCF-7 Breast Cancer Cells through Evoking the BRCA1-GADD45 Pathway. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(12):3461-8.
21. Ji A, Hu L, Ma D, Qiang G, Yan D, Zhang G, et al. Myricetin Induces Apoptosis and Protective Autophagy through Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocellular Carcinoma. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:3115312.
22. Li HG, Chen JX, Xiong JH, Zhu JW. Myricetin exhibits anti-glioma potential by inducing mitochondrial-mediated apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and ROS generation. *J BUON.* 2016;21(1):182-90.
23. Li Y, Cui SX, Sun SY, Shi WN, Song ZY, Wang SQ, et al. Chemoprevention of intestinal tumorigenesis by the natural dietary flavonoid myricetin in APCMin/+ mice. *Oncotarget.* 2016;7(37):60446-60.
24. Agraharam G, Girigoswami A, Girigoswami K. Myricetin: a Multifunctional Flavonol in Biomedicine. *Current Pharmacology Reports.* 2022;8.
25. Ni F, Gong Y, Li L, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Flavonoid ampelopsin inhibits the growth and metastasis of prostate cancer in vitro and in mice. *PLoS one.* 2012;7(6):e38802.
26. Ye C, Zhang C, Huang H, Yang B, Xiao G, Kong D, et al. The Natural Compound Myricetin Effectively Represses the Malignant Progression of Prostate Cancer by Inhibiting PIM1 and Disrupting the PIM1/CXCR4 Interaction. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018;48(3):1230-44.
27. Zheng AW, Chen YQ, Zhao LQ, Feng JG. Myricetin induces apoptosis and enhances chemosensitivity in ovarian cancer cells. *Oncol Lett.* 2017;13(6):4974-8.
28. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
29. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(21):9125-30.
30. Klein EA, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. *World journal of urology.* 2012;30(2):189-94.
31. Huang J, Plass C, Gerhauser C. Cancer chemoprevention by targeting the epigenome. *Curr Drug Targets.* 2011;12(13):1925-56.
32. Xu R, Zhang Y, Ye X, Xue S, Shi J, Pan J, et al. Inhibition effects and induction of apoptosis of flavonoids on the prostate cancer cell line PC-3 in vitro. *Food Chemistry.* 2013;138(1):48-53.
33. Liu J-S, Fang W-K, Yang S-M, Wu M-C, Chen T-J, Chen C-M, et al. Natural product myricetin is a pan-KDM4 inhibitor which with poly lactic-co-glycolic acid formulation effectively targets castration-resistant prostate cancer. *Journal of Biomedical Science.* 2022;29(1):29.
34. Jin C, Wu S, Lu X, Liu Q, Zhang L, Yang J, et al. Conditioned medium from actinomycin D-treated apoptotic cells induces mitochondria-dependent apoptosis in bystander cells. *Toxicology letters.* 2012;211(1):45-53.
35. Zhang H, Heim J, Meyhack B. Redistribution of Bax from Cytosol to Membranes Is Induced by Apoptotic Stimuli and Is an Early Step in the Apoptotic Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1998;251(2):454-9.
36. Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Molecular and cellular biochemistry.* 2011;351(1-2):41-58.
37. Martinou JC, Youle RJ. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. *Developmental cell.* 2011;21(1):92-101.
38. Donovan M, Cotter TG. Control of mitochondrial integrity by Bcl-2 family members and caspase-independent cell death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2004;1644(2):133-47.
39. Zhang XH, Chen SY, Tang L, Shen YZ, Luo L, Xu CW, et al. Myricetin induces apoptosis in HepG2 cells through Akt/p70S6K/bad signaling and mitochondrial apoptotic pathway. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry.* 2013;13(10):1575-81.
40. Jiao D, Zhang XD. Myricetin suppresses p21-activated kinase 1 in human breast cancer MCF-7 cells through downstream signaling of the β -catenin pathway. *Oncology reports.* 2016;36(1):342-8.
41. Kim ME, Ha TK, Yoon JH, Lee JS. Myricetin Induces Cell Death of Human Colon Cancer Cells via BAX/BCL2-Dependent Pathway. *Anticancer Research.* 2014;34(2):701.
42. Sun W, Tao Y, Yu D, Zhao T, Wu L, Yu W, et al. Myricetin exerts potent anticancer effects on human skin tumor cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2018;17:1067-72.

Pandemi Yoğun Bakımda Çalışan Hemşirelerin Koronafobi Düzeyi ve Etkileyen Faktörler

Aytül COŞAR ERTEM¹, Uğur ERTEM²

- ¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

2019'da Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve hızla tüm dünyaya yayılan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde küresel bir pandemi ilan edilmiştir. Koronafobi, COVID-19 salgını sırasında yeni koronavirüsün neden olduğu spesifik bir fobidir. Bu çalışma, pandemi yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerde COVID-19 pandemisinin neden olduğu koronafobi düzeyini değerlendirmek ve sonuçları pandemi dışı yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşireler ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca pandemi yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin koronafobi düzeyine etki eden faktörlerinde belirlenmesi amaçlanmıştır. Haziran 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında pandemi yoğun bakım ünitesinde çalışan toplam 34 hemşire çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak pandemi dışı yoğun bakım ünitesinde çalışan toplam 20 hemşire çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi. Her iki gruptaki tüm katılımcılar COVID-19 Fobi Ölçeğini (C19P-S) doldurdu. Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşire grubunda C19P-S psikolojik alt ölçek puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$), diğer ölçek puanlarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerde C19P-S toplam puanı ile sosyodemografik özellikler ve COVID-19 geçirme durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Çalışma sonuçlarımız, pandemi yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin bu olağanüstü pandemi durumunda psikolojik olarak daha fazla etkilendiklerini göstermektedir. Koronafobinin erken tespiti ve zamanında psikolojik destek çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Koronafobi. Yoğun bakım. Hemşire. Kaygı.

Coronaphobia Level of Nurses Working in Pandemic Intensive Care and Related Factors

ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which started in Wuhan, China in 2019 and spread rapidly all over the world, was declared a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Coronaphobia is a specific phobia caused by the new coronavirus during the COVID-19 pandemic. This study aims to evaluate the level of coronaphobia caused by the COVID-19 pandemic in nurses working in the pandemic intensive care unit and to compare the results with the nurses working in the non-pandemic intensive care unit. In addition, it was aimed to determine the factors affecting the level of coronaphobia of nurses working in the pandemic intensive care unit. A total of 34 nurses working in the pandemic intensive care unit between June 2021 and October 2021 were included in the study. A total of 20 nurses working in the non-pandemic intensive care unit were included in the study as the control group. Sociodemographic data of the patients were recorded. All participants in both groups completed the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). The C19P-S psychological subscale score in the nurse group working in the pandemic intensive care unit was statistically significantly higher than the control group ($p<0.05$), while no significant difference was found in the other scale scores ($p>0.05$). In addition, there was no significant relationship between C19P-S total score and sociodemographic characteristics and COVID-19 transmission status in nurses working in the pandemic intensive care unit ($p>0.05$). Our study results show that nurses working in the pandemic intensive care unit are more psychologically affected in this extraordinary pandemic situation. Early detection of coronaphobia and timely psychological support are very important.

Keywords: Coronaphobia. Intensive care. Nurse. Anxiety.

Geliş Tarihi: 08 Nisan 2023

Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023

Dr. Uğur ERTEM
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Bursa.
Tel: 0224 295 08 14
E-posta: ugurerterm@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Uğur ERTEM: 0000-0003-2142-2264

Aytül COŞAR ERTEM: 0000-0002-2767-1483

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve hızla tüm dünyaya yayılan yeni tip koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi olarak ilan edilmiştir¹. COVID-19 pandemisi birçok ülkede ekonomik ve sosyal anlamda çok ciddi değişikliklere neden olmuştur. Bu pandemi sırasında bazı ülkelerin sağlık sistemleri işlevselliğini yitirmiş, ekonomik krizler oluşmuş ve devletlerin izolasyon ve karantina kararlarıyla birlikte de milyonlarca insan evlerinden çıkamamış, bu durumlara bağlı olarak da

bireyler ekonomik, sosyal yaşantı ve psikolojik olarak derinden etkilenmiştir.

Fobi, bir nesneye, kişiye, hayvana, aktiviteye veya duruma karşı sürekli, aşırı ve gerçekçi olmayan korku ile karakterize edilen bir kaygı bozukluğudur². Koronafobi ise genel olarak COVID-19 virüsü tarafından enfekte olma korkusunu ifade etmektedir³. Koronafobi özellikle yakın çevresinde bu hastalık yüzünden vefat eden yakınları bulunan, enfekte olması durumunda kötü prognostik faktör kabul edilen riskli hastalıkları bulunan ve bu hastalığa bağlı çok fazla ölüme ya da sakatlığa şahit olmuş bireylerde daha sık gözlemlenir. Koronafobi görülme riski başta ileri yaşlılar, kanser hastaları, sağlık profesyonelleri ve kronik hastalığı bulunan bireylerde yüksektir⁴⁻⁷.

Bu çalışmada, pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerin koronafobi düzeyini ve etkileyen faktörleri belirlemeyi, ayrıca pandemi dışı yoğun bakımda çalışan hemşirelerin koronafobi düzeyi ile farklılık olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezli, tanımlayıcı tipte olan bu çalışma, Haziran 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında yapıldı. Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahili yoğun bakımlarda çalışan toplam 54 hemşire (34 pandemi yoğun bakımda çalışan, 20 pandemi dışı yoğun bakımda çalışan) çalışmaya dahil edildi.

Hemşireler iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=34) pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerden oluşurken; grup 2, kontrol grubu (n=20) pandemi dışı yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerden oluşmaktaydı.

Daha önce bilinen fobi tanısı bulunan, medikal tedaviye rağmen devam eden ağır depresyonu bulunan ve çalışmaya katılmak istemeyen katılımcılar dahil edilmedi. Tüm katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durum) ve COVID-19 geçirme durumları kaydedildi. Hastaların koronafobi düzeylerini değerlendirmek için COVID-19 Fobi Ölçeği (C19P-S) kullanıldı. Veriler ortak araştırmacı tarafından toplanmıştır.

C19P-S'de 1 puan "tamamen katılmıyorum"u, 5 puan ise "tamamen katılmıyorum"u göstermektedir. Ölçek psikolojik, psikosomatik, sosyal ve ekonomik alt ölçeklerde değerlendirilmektedir. Toplam ölçek puanları, alt ölçek puanlarının toplanmasıyla elde edilir. 20 puanlık minimum endeks puanı en düşük koronafobi, 100 ise en yüksek koronafobi gösterir. C19P-S'nin Türk popülasyonundaki geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir⁸.

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay

numarası: 2022-06/19) ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma değerleri olarak sunuldu. Kategorik değişkenler n(%) olarak bildirildi. Normalite testi sonuçlarına göre iki grup arasındaki karşılaştırmada Independent Samples t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (IBM Corp. Release 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve COVID-19 geçirme durumları Tablo I'de sunulmuştur. Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşireler ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, medeni durum ve COVID-19 geçirme durumu açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo I. Gruplar arasında sosyodemografik özelliklerin ve COVID-19 geçirme durumunun karşılaştırılması

n=54	Pandemi yoğun bakımda Çalışan hemşireler (n=34)	Pandemi dışı yoğun bakımda çalışan hemşireler (n=20)	P
Yaş	27(23-46)	27(22-45)	0.753 ^a
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	27(79.41%)	17(85%)	0.728 ^b
<i>Erkek</i>	7(20.59%)	3(15%)	
Medeni Durum			
<i>Evlü</i>	17(50%)	9(45%)	0.723 ^c
<i>Bekar</i>	17(50%)	11(55%)	
COVID-19 geçirme durumu			
<i>Evet geçirdim</i>	21(61.76%)	14(70%)	0.541 ^c
<i>Hayır geçirmedim</i>	13(38.24%)	6(30%)	

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Test, b: Fisher's Exact Test, c:Pearson Chi-Square Test

COVID 19: yeni tip koronavirüs hastalığı 2019

Gruplar arasında C19P-S puanının karşılaştırılması Tablo II'de sunulmaktadır. Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerde C19P-S ölçeğinin psikolojik alt kategori puanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.023).

Pandemi Yoğun Bakımda Hemşirelerin Koronafobisi

Tablo II. Gruplar arasında COVID-19 Fobi Ölçeği (C19P-S) puanlarının karşılaştırılması

n=54	Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşireler (n=34)	Pandemi dışı yoğun bakımda çalışan hemşireler (n=20)	p
C19P-S psikolojik (6-30 puan)	18.76±5.09	15.60±4.20	0.023 ^d
C19P-S psikosomatik (5-25 puan)	10(5-19)	10(5-18)	0.355 ^a
C19P-S sosyal (5-25 puan)	12(6-25)	10.50(5-19)	0.235 ^a
C19P-S ekonomik (4-20 puan)	8(4-18)	8(4-13)	0.168 ^a
C19P-S toplam (20-100 puan)	50.79±14.18	44±12.50	0.082 ^d

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Test, d: Independent Sample t Test

COVID 19: yeni tip koronavirüs hastalığı 2019

C19P-S: COVID-19 Fobi Ölçeği

Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerin sosyodemografik özellikleri ve COVID-19 geçirme durumları ile koronafobi düzeyleri arasındaki ilişki Tablo III'te gösterilmiştir. C19P-S toplam puanları ile sosyodemografik özellikler ve COVID-19 geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo III. Pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerin sosyodemografik özellikleri ve COVID-19 geçirme durumları ile koronafobi düzeyleri arasındaki ilişki

n=34	C19P-S toplam puanı	p
Cinsiyet		
<i>Kadın</i> (n=27)	51.33±12.74	0.670 ^d
<i>Erkek</i> (n=7)	48.71±19.93	
Medeni durum		
<i>Evlili</i> (n=17)	44(36-74)	0.322 ^a
<i>Bekar</i> (n=17)	49(26-87)	
COVID-19 geçirme durumu		
<i>Evet geçirdim</i> (n=21)	52.67±15.85	0.336 ^d
<i>Hayır geçirmedim</i> (n=13)	47.77±10.89	

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Test, d: Independent Sample t Test

COVID 19: yeni tip koronavirüs hastalığı 2019

C19P-S: COVID-19 Fobi Ölçeği

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 pandemisi gerek mortalitesinin yüksek olması gerekse çok hızlı şekilde tüm dünyaya yayılması nedeniyle toplumlarda birçok değişikliğe neden olmuştur. Bu pandemide sağlık sistemleri olumsuz etkilenmiş, ekonomik anlamda ciddi kayıplar oluşmuş, izolasyon ve karantina kararlarıyla da toplumsal ve bireysel anlamda psikolojik olarak etkilenmeler olmuştur. Psikolojik olarak, özellikle pandeminin erken safhalarında depresyon ve anksiyete görülme sıklığı artmıştır⁹. Koronafobi de özellikle bu virüsten etkilendiğinde ciddi semptomların oluşma olasılığı yüksek olan ve/veya kaygı düzeyi yüksek olan bireylerde daha sık görülen bir kaygı bozukluğudur¹⁰.

Bizim çalışmamızda pandemi yoğun bakımda çalışan hemşire grubunda COVID-19 fobi ölçeği toplam puanı 50.79±14.18 olarak saptanmıştır. Külekçioğlu ve ark.'larının fibromiyalji hastalarında koronafobi düzeyini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 fobi ölçeği toplam puanı fibromiyalji grubunda 63.3±12.7 olarak saptanmıştır¹¹. 310 hemşirenin katıldığı ve hemşirelerde koronafobi düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, örneklem grubunda COVID-19 fobi ölçeği toplam puanı 59,51±19,14 olarak saptanmıştır, ayrıca aynı çalışmada alt gruplar incelendiğinde en çok etkilenimin psikolojik alt grupta olduğu saptanmıştır (22,08±6,07)¹². Geriatrik yaş grubundaki hastalarda koronafobi düzeyinin araştırıldığı başka bir çalışmada COVID-19 fobi ölçeği toplam puanı 59.50 (37-71) olarak saptanmıştır⁴. Özçalkap ve ark.'larının çalışmasında ebelerde COVID-19 fobi ölçeği toplam puanı 57.10±15.53, hemşirelerde 59.73±12.15 olarak saptanmıştır¹³. Mevcut çalışmada toplam koronafobi düzeyleri literatürdeki çalışmalara göre sağlık sektöründe çalışanlara, geriatrik yaş grubundakilere ve fibromiyalji gibi psikolojik boyutu olan bir hastalığı bulunanlara göre düşük çıkmıştır. Özellikle fibromiyalji gibi psikolojik faktörlerinde etkili olduğu hastalığı bulunan ya da geriatrik yaş grubundaki bireylerde kaygı düzeyinin yüksek olması normaldir. Çünkü bazal kaygı düzeyleri yüksek olan bireylerde ve geriatrik yaş grubunda olduğu gibi COVID-19 geçirme durumunda mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu bilinen yaş gruplarında bu pandeminin daha fazla etki yapması olağandır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hem pandemi yoğun bakımda çalışan hem de pandemi dışı yoğun bakımda çalışan hemşirelerde literatürdeki hemşirelerin koronafobi düzeyini araştırılan diğer çalışmalara göre toplam COVID-19 fobi ölçeği puanı düşük saptanmıştır. Bu durumun oluşmasında bizim çalışmamızın pandeminin en çok olduğu dönemde yapılmış olması, çalışmanın yapıldığı zamanda bireylerin artık yavaş yavaş normal hayatlarına dönmüş olmasının ve

örneklem sayımızın düşük olmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Mevcut çalışmada pandemi yoğun bakımda çalışan hemşireler ile pandemi dışı yoğun bakımda çalışan hemşirelerin koronafobi düzeyleri karşılaştırılmış sadece koronafobi ölçeğinin psikolojik alt boyutunda pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerde (18.76±5.09) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (0=0,023). Karkın ve ark.'larının çalışmasında sağlık çalışanı kadınlar ile sağlık çalışanı olmayan kadınların koronafobi düzeyleri karşılaştırılmış, çalışma sonucunda, sağlık çalışanı kadınların oluşturduğu grupta COVID-19 fobi ölçeği toplam puanının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,044)¹⁴. Yoğun bakımda çalışan hemşirelerde koronafobinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, COVID-19 fobi ölçeği psikolojik alt boyut puanı diğer alt boyutlara göre daha yüksek saptanmıştır¹⁵. Tıp fakültesi öğrencilerinde koronafobi düzeyini değerlendiren diğer bir çalışmada COVID-19 fobi ölçeği alt kategorileri arasında psikolojik alt boyut puanı en yüksek olarak saptanmıştır¹⁶. Literatürde pandemi yoğun bakım ve pandemi dışı yoğun bakım hemşirelerinin koronafobi düzeylerini karşılaştıran birebir çalışmaya rastlamadık. Ama literatürdeki çalışmalarda sağlık ile ilgili alanlarda çalışanlarda en çok etkilenmenin COVID-19 fobi ölçeği psikolojik alt boyutunda olduğunu söyleyebiliriz. Bu açıdan bizim çalışmamızdaki sonucun literatürle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda iki grup arasında COVID-19 fobi ölçeği psikolojik alt boyutu dışında farklılık olmamasının sebebinin örneklem büyüklüğünün az olmasına ve tek merkezli bir çalışma olmasına bağlayabiliriz. Bunun dışında karşılaştırılan iki grubunda sağlık çalışanı olmasının, çalışma zamanlamasının COVID-19 pandemisinin geç döneminde yapılmış olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda pandemi yoğun bakımda çalışan hemşirelerin koronafobi düzeyleri ile sosyodemografik özellikleri ve COVID-19 geçirme durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mesleki sağlık eğitimi alan öğrencilerde koronafobi düzeyi ve endişe şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, COVID-19 fobi ölçeği toplam puanının kadın cinsiyette daha fazla olduğu, diğer demografik özelliklerden etkilenmediği sonucuna varılmıştır¹⁷. Aljemaiah ve ark.'larının hemşirelerde koronafobi yaygınlığını değerlendirdikleri bir çalışmada, Suudi olmanın ve bir klinik serviste çalışmanın artmış koronafobi düzeyiyle ilişkili olduğunu, cinsiyetin, medeni durumun, yoğun bakımda çalışmanın ve COVID-19 temaslı olmanın koronafobi düzeyini etkilemediğini saptamışlardır¹⁸. Lisans Öğrencileri Arasında Koronafobinin değerlendirildiği bir çalışmada, cinsiyet ve COVID-19

geçirme durumuyla COVID-19 endişesi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır¹⁹. Hemşirelerin koronavirüs kaygı düzeylerini inceleyen başka bir çalışmada kadın olmanın, yarı zamanlı çalışmanın ve evli olmanın koronafobi düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır²⁰. Literatürdeki çalışmalarda koronafobi düzeyi ve sosyodemografik özellikler arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonuçlarında farklılık olmamasındaki temel nedenin çok az parametrenin kıyaslanmasından ve bazı parametrelerde grupların heterojen dağılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın en büyük sınırlamaları tek merkezli ve düşük örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışma olması, sosyodemografik özellikler açısından çok az parametrenin ele alınması ve çalışma zamanlamasının geç olmasıydı. Koronafobinin önlenmesi açısından erken tespiti ve zamanında psikolojik destek verilmesi, özellikle sağlık çalışanların açısından kritik öneme sahiptir.

Pandemi döneminde yoğun bakım hemşirelerindeki koronafobi düzeyinin araştırıldığı çalışmamızın gelecekteki başka bir pandemi durumunda sağlık çalışanlarının işlevsel kalabilmesi için nelere dikkat edilmesi gerektiği konusunda fikir vermesi açısından literatüre katkı sunacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 01.06.2022

Karar No: 2011-KAEK-25 2022/06-19

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için finansal destek alınmamıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Aslı Ceren Macunluoğlu'na istatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization regional Office for Europe. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet] <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> Erişim tarihi: 02.04.2023.
2. Arora A, Kumar Jha A, Alat P, Sekhar Das S. Understanding coronaphobia. *Asian J Psychiatr*. 2020 Dec;54:102384.
3. Barreto Mds, Leite ACAB, Garcia-Vivar C, Nascimento LC, Marcon SS. The experience of coronaphobia among health professionals and their family members during COVID-19 pandemic: A qualitative study. *Collegian*. 2022 Jun;29(3):288-95.

Pandemi Yoğun Bakımda Hemşirelerin Koronafobisi

4. Ertem U, İrdesel J, Göktaş N. Level of Coronaphobia in Older Adult Patients. *Turkish Journal of Geriatrics* 2022;25(2):223-9
5. Akagunduz B, Ozer M, Karacin C, ark. Impact of coronaphobia on treatment and follow-up compliance of cancer patients. *Future Oncol.* 2021 Jul;17(20):2621-9.
6. Mora-Magana I, Lee SA, Maldonado-Castellanos I, ark. Coronaphobia among healthcare professionals in Mexico: A psychometric analysis. *Death Stud.* 2022;46(2):280-9.
7. Karaaslan Y, Mete O, Karadag M, Kaya DO, Celenay ST. An investigation of potential coronaphobia-related factors in adults and sleep quality relations. *Sleep Med.* 2021 Aug;84:356-61.
8. Satici B, Gocet-Tekin E, Deniz ME, Satici SA. Adaptation of the fear of COVID-19 scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. *Int J Ment Health Addict* 2021;19(6):1980-8.
9. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet.* 2022 Feb 5;399(10324):518.
10. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord* 2020;70:102196.
11. Külekçioğlu S, Akyüz M, İnan Ö, Çetin A. Coronaphobia in patients with fibromyalgia. *Arch Rheumatol.* 2022 Jun;37(2):180-6.
12. Demir Gökmen B, Sarıboğa Y. Hemşirelerde Koronafobi. *Online Turkish Journal of Health Sciences* 2021;6(3):372-81.
13. Özçalkap N, Özkan SA, Taştan S, Bucak İH. Ebe ve hemşirelerde COVID-19 fobisinin hasta bakım davranışına etkisi. *Anatolian J Health Res* 2022; 3(2): 83-9.
14. Karkın PÖ, Sezer G, Şen S, Duran M. Demirci İlçesinde Sağlık Alanında Çalışan Kadınlar İle Sağlık Alanı Dışındaki Kadınların Koronavirüs-19 Fobisinin Karşılaştırılması. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2021;5(2):198-203.
15. Özdemir A, Kartal S, Kazdal H, Çakmak Hİ. Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hemşirelerde Koronafobinin Değerlendirilmesi. *Phnx Med J.* July 2022;4(2):78-83.
16. Rahman S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin COVID-19 Fobi Durumlarının Değerlendirilmesi. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.* 2021;35 (1):68-73.
17. Delibaş L. COVID-19 fobisi ve endişe şiddeti; meslek yüksekokulu örneği. *Hastane Öncesi Dergisi* 2021;6(2):201-12.
18. Aljemaiah AI, Alyami AA, Alotaibi FS, Osman M. The prevalence of coronaphobia among nursing staff in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2022 Apr;11(4):1288-91.
19. Uvais NA. 'Coronaphobia' Among Undergraduate Students: A Pilot Survey Study. *Asia Pac J Public Health.* 2021 Nov;33(8):990-1.
20. Labrague LJ, De Los Santos JAA. Prevalence and predictors of coronaphobia among frontline hospital and public health nurses. *Public Health Nurs.* 2021 May;38(3):382-9.

Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Huzursuz Bacaklar Sendromunun Araştırılması

Pınar UZUN USLU¹, Duygu ARSLAN MEHDİYEV¹, Gülgün UNCU¹,
Zeynep AYAS ÖZÖZEN¹, Yasemin DİNÇ², Aylin BİCAN DEMİR²

¹ Eskişehir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir.

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

ÖZET

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) en sık görülen uyku ile ilişkili hareket bozukluğudur. HBS, yaşam kalitesini bozan önemli uyku sonuçları olan sensorimotor bir hastalık olup özellikle dinlenme sırasında ortaya çıkar. HBS semptomlarının sistemik inflamasyona sekonder oluşabileceği ya da kötüleşebileceği bilinmektedir. Covid 19 enfeksiyonu da sistemik inflamasyon yanıtına yol açabilen bir durumdur. Covid-19 enfeksiyonunun uyku bozuklukları ile ilişkisine ilişkin yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak HBS ve covid-19 birlikteliğine ilişkin çalışmalar sınırlı olup bu araştırma ile literatüre katkıda bulunulmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 enfeksiyonu. Huzursuz bacak sendromu. Uyku bozukluğu.

Evaluation of Restless Legs Syndrome after Covid-19 Infection

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is the most common sleep-related movement disorder. RLS is a sensorimotor disease with important sleep consequences that impairs quality of life and occurs especially during rest. It is known that RLS symptoms may occur or worsen secondary to systemic inflammation. Covid 19 infection is also a condition that can lead to a systemic inflammatory response. There are many studies on the relationship of Covid-19 infection with sleep disorders. However, studies on the comorbidity of RLS and covid-19 are limited and it is aimed to contribute to the literature with this research.

Keywords: Covid-19 infection. Restless legs syndrome. Sleep disorders.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) özellikle gece istirahatate geçildiğinde bacaklarda bir rahatsızlık duygusu ve bacakları hareket ettirme isteğiyle karakterize bir hastalıktır. Bu durum direk verdiği rahatsızlığın dışında uykusuzluğa yol açabilir, uyku sırasında periyodik bacak hareketi olarak devam edip fragmente uykuya neden olabilir. Bu nedenle HBS çoğu zaman medikal tedavi gerektiren önemli bir uyku sorunudur. HBS'nin anksiyete, depresyon ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir¹. Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinde anksiyete bozukluğu ve depresyon artış

göstermiştir². Anksiyete ve depresyon; uyku hastalıklarına yol açmakta, uyku hastalıkları da anksiyete ve depresyonu artırmaktadır^{3,4}. Pandemi sürecinde de artan sedanter yaşam metabolik hastalıklara ve dolaylı olarak HBS'de artışa sebep olmuştur¹. Enfeksiyonun kendisine bağlı HBS saptanma durumu ise artan akut faz reaktanları, sitokin ve interlökin düzeylerine bağlanmıştır. HBS ırksal ve etnik farklılıklar gösterebilir. Bu çalışmanın amacı kendi popülasyonumuzda COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye başvuran hastalarda HBS sıklığını ve risk faktörlerini belirlemektir.

Geliş Tarihi: 10 Mayıs 2023
Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023

Dr. Pınar UZUN USLU
Eskişehir Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği,
Eskişehir.
Tel.: 0545 817 80 03
E-posta: drpınaruzun@gmail.com

Gereç ve Yöntem

COVID-19 tanısı almış olan hastalar COVID-19 sonrası hastaların değerlendirildiği poliklinik dosya sisteminden geriye dönük olarak taranmıştır. Demografik özellikleri, kronik hastalıkları, medikal geçmişleri, uykuya ilişkin şikayet varlığı, tanı konmuş bir uyku hastalığının olup olmadığı, HBS'ye yönelik

semptomları, var ise anksiyete ve depresyon ölçekleri, serum ferritin düzeyleri oluşturulan veri formuna yazılmıştır. İnsomni için DSM-V, obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) için uyku ilişkili solunum olaylarının değerlendirildiği Berlin skorlaması, HBS için uluslararası HBS çalışma grubunun kriterleri sorgulaması yapılmıştır. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan xxx tarihli 2011-xxx sayılı yazı ile onay alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı gerekmemektedir.

İstatistiksel Analiz

COVID-19 tanısı alan hastalarda HBS olan ve olmayan hastalar klinik, demografik verileri karşılaştırıldı. Değişkenlerin analizleri IBM SPSS Statistic 23 paket programı ile analiz edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler için n, ortalama ve standart sapmaları belirlendi. Bağımsız örnekler t-testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenler için ortanca değer, 25 ve 75. yüzdeler değeri belirlendi, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için yüzde verildi ve ki-kare testi ile değerlendirildi. P-değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 280 hasta dahil edildi. 280 hastanın 174'ü (%62,14) kadın, 106'sı (%37,86) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 49,3 idi. Başvuru zamanları COVID-19 enfeksiyonundan ortalama 2 ay 18 gün sonra idi. Hastaların 76'sında (%27,14) hipertansiyon, 48'inde (%17,14) diyabetes mellitus tanısı mevcut idi. 20 (%7,14) hastada koroner kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği vardı. 5 (%1,78) hastada OUAS, 22 (%7,85) hastada astım tanısı mevcut idi. 57 (%20,35) hasta sigara içmekteydi. 82 (%29,28) hastada uyku ile ilişkili bir şikayet ya da hastalık vardı. 47 (%16,78) hastada insomnia, 21 (%7,5) hastada OUAS ya da OUAS şüphesi, 14 (%5) hastada HBS tanısı mevcuttu. HBS olan bu hastaların 9'u (3,21) semptomlarının enfeksiyon sırasında kötüleştiğini ifade etti. Ayrıca 10 (3,57) hastada yalnızca COVID-19 sırasında HBS semptomları vardı (Tablo-I).

HBS ile ilişkili demografik ve klinik özellikler değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, koroner arter hastalık tanısı olması, vitamin B12 düzeyi, hemogram düzeyi, serum kreatinin düzeyi ve serum folik asit düzeyi ile arasında anlamlı istatistiksel ilişkili saptanamadı ($p>0,05$). Ancak sigara içicisi olmak ($p=0,02$) ve serum ferritin düzeyi ($p=0,008$) ile anlamlı istatistiksel ilişki saptandı (Tablo II).

Tablo I. Post-COVID hastalarda sorgulanan uyku hastalıkları ve dağılımı

Uyku ile ilgili şikayet/bulgu varlığı	Kriterleri karşılayan hasta sayısı	Önceden tanı konulmuş ve tedavi altında olan hastalar	Hastalığın post-Covid toplam sıklığı
İnsomni (DSM-V)	47	7	%19,2
OSAS (Risk of SDB Berlin Questionnaire)	21	5	%9,2
HBS (International Restless Legs Syndrome Study Group Criteria)	14	3	%6
Toplam	82	15	%34,6

Tablo II. HBS semptomu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	HBS semptomları olan COVID-19 hastaları n=14	HBS semptomları olmayan COVID-19 hastaları n=266	P değeri
Yaş* (ortalama±SS)	47.71±15.35	49.96±14.67	ns
Cinsiyet** (Kadın cinsiyet)	8(%57.14)	166(%62.40)	ns
Hipertansiyon**	5(%35.71)	71(%26.69)	ns
Diabetes mellitus**	5(%35.71)	43(%16.16)	ns
KY/KAH**	0(%0)	20(%7.51)	ns
Sigara içiciliği**	7(%50)	50(%18.79)	0.02
Ferritin(ml/ng)* ortalama±SS)	41.14±78.78	71.49±136.55	0.008
Vitamin B12(pg/mL)* (ortalama±SS)	864.66±983.47	363.66±232.45	ns
Hemogram(g/dL)* (ortalama±SS)	12.89±2.25	13.82±1.45	ns
Kreatinin (mg/dL)* (ortalama±SS)	0.82±0.33	1.52±6.82	ns
Folik asit(ng/mL)* (ortalama±SS)	97.00±41.30	93.59±68.83	ns

*Mann-Witney U testi, **Pearson ki-kare testi/continuty correction testi/Fisher exact testi

Kısaltmalar, SS, standart sapma, HBS, huzursuz bacaklar sendromu, KY, kalp yetmezliği, KAH, koroner arter hastalığı, ns, non significant

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 döneminde HBS semptomlarında artış genellikle anksiyete ve depresyon düzeyindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Pandemi süresince bireysel ya da toplumsal olan kısıtlamalar insanlarda psikiyatrik hastalıkları artırmıştır. Bunlardan en sık görülenler de anksiyete ve depresyondur. HBS inde anksiyete ve depresyonla beraber görülme olasılığı yüksektir. HBS ve duygudurum değişikliklerinin birlikteliğinin mekanizmasının dopaminerjik yollar üzerinden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ve antipsikotiklerin HBS semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir^{1,2}. Pandemi döneminde sedanter yaşamın artması ile hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde de artış saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalara göre hipertansiyon ve diyabetes mellitus hastalarında HBS sağlıklı bireylerden daha fazladır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte diyabetin dopaminerjik reseptörlerdeki azalma, vasküler bozukluklar ve ilaç kullanımının HBS semptomlarına yol açabileceği öne sürülmektedir⁵⁻⁸. Ayrıca HBS ve periyodik bacak hareketlerinin birlikte çok sık görülmesi ve periyodik bacak hareketlerinin olan uykunun fragmantasyonu ve arousallar sempatik sistemi aktive ederek hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Yani HBS ve kardiyovasküler hastalıklarda çift taraflı bir neden-sonuç ilişkisi var gibi gözükmektedir. COVID-19 süresince fiziksel inaktivite artış olmasının da yine dolaylı olarak HBS semptomlarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Çünkü egzersiz hem nörotransmitterler aracılığı ile depresyon ve anksiyeteyi azalmakta hem de kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaktadır. Bu hastalıkların azalması da HBS riskini azaltmaktadır^{9,10}. HBS prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerikada %2-5 iken Türkiye ortalama %3,19'dur. Ülkemizden yapılan en geniş prevalans çalışmasının verilerine göre ise Türkiye'de yetişkin bireylerin %15,3'ünde insomnia, %13,7 sinde OUAS bulguları ve %5,2 sinde HBS bulguları saptanmıştır¹¹. COVID-19 döneminde ortaya çıkabilecek nörolojik semptomları derleyen bir çalışmada saptanan HBS oranı %1,7 dir¹². Bizim çalışmamızda ise COVID-19 geçiren hastalarda HBS sıklığı %6 bulunmuştur. Ancak hastalık döneminde HBS semptomları tarif eden grup da dahil edildiğinde bu oran %9,6'a kadar çıkmaktadır. Enfeksiyonun kendisine bağlı HBS saptanma durumu ise artan akut faz reaktanları, sitokin ve interlökin düzeylerine bağlanmıştır. Örneğin sitokin fırtınasının önemli bir elemanı olan İnterlökin-6 (IL-6) arttığı zaman uyku latansı uzamakta ve uyku kalitesi düşmektedir¹³. IL-6 koroid pleksustaki hepsidin üretimini up-regüle eder. Bu hepsidin, koroid pleksus ile ilişkili ferroportine bağlanarak, santral sinir sistemi için gerekli serbest

demirin azalmasına yol açar ve HBS ye yol açabilir. Ayrıca akut faz reaktanlarından biri olan ferritin düzeyi de artmaktadır. Böylece inflamasyon sürecinde serumdaki serbest demir de azalarak kan beyin bariyerinden demir geçişi azalır^{14,15}. Çalışmamızda hastaların %12,8'inde yüksek ferritin düzeyleri saptanmıştır ve bu yüksek ferritin düzeyi olan hastalığı şiddetli geçiren grupta HBS sıklığı (%11,1) düşük ferritin düzeyli gruba göre (%4) belirgin yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda HBS saptananlarda sigara içme oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. (p= 0,02) Literatürde bu konu tartışmalıdır. Birkaç çalışmada Parkinson ve HBS hastalıklarında sigaranın içerdiği tütün nedeni ile toksinlerin dejeneratif etkilerine karşı nöronları koruduğu tespit edilmiştir. Tütün ve içerdiği nikotinin nörotoksinlerin indüklediği nigral dopaminerjik nöronları nörotropik faktör aracılığıyla koruduğu öne sürülmüştür¹⁶. ABD'de yapılan bir anket çalışmasında; sigara içen hastalarda ise HBS semptomu bildirme oranı daha fazla bulunmuştur¹⁷. Vaka sunumlarında ise sigaranın HBS semptomlarına iyi geldiği ya da sigarayı bırakarak HBS semptomlarının gerilediği hastalar vardır^{17,18}. Bir başka epidemiyolojik çalışmada ise HBS olan ya da olmayanlar arasında sigara içen ya da daha önceden içmiş olanların yüzdesi farklı saptanmamıştır¹⁸. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da HBS grubunda sigara içiciliği olanların sayısı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır¹⁹. Bizim verilerimiz de HBS grubunda sigara içiciliğinin fazla saptandığı çalışmaları desteklemektedir.

COVID-19 enfeksiyonu da sistemik inflamasyon yanıtına yol açabilen bir durumdur. COVID-19 enfeksiyonunun uyku bozuklukları ile ilişkisine ilişkin yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak HBS ve COVID-19 birlikteliğine ilişkin çalışmalar sınırlı olup bu araştırma ile literatüre katkıda bulunulmak istenmiştir. Çalışmamızda hasta sayılarının düşük olması istatistiksel karşılaştırma açısından güvenilirliği azaltmaktadır. Bu nedenle bu alanda yüksek hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 06/12/2022
Karar No: 2022-19/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: P.U.U., D.A.M., G.U., Z.A.Ö.; Veri toplama ve işleme: P.U.U., D.A.M., G.U., Z.A.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.U.U., Y.D., A.B.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.U.U., Y.D., A.B.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede finansal destek yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Franco, Beatriz, et al. "Impact of Covid-19 on the restless legs syndrome." *Sleep Science* 13.3 (2020): 186.
2. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920.
3. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(1):101–105.
4. Becker PM, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) *J Clin Psychiatry*. 2014 Jul;75(7):e679–e694.
5. Akin S, Bölük C, Börtü UT, Tasdemir M, Gezer T, Sahbaz FG, et al. Restless legs syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2019 Feb;13(1):87–91.
6. Yoshihisa A, Misaka T, Kanno Y, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, et al. Prognostic impact of restless legs syndrome on patients with heart failure. *Int Heart J*. 2019 Sep;60(5):1098–1105.
7. Kawahara Y, Kawahara H, Westerink BH. Comparison of effects of hypotension and handling stress on the release of noradrenaline and dopamine in the locus coeruleus and medial prefrontal cortex of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1999 Jul;360(1):42–49.
8. Kucukdemirci Kaya P, Kucukdemirci O, Caliskan G, Kelebek Girgin N. Effects of COVID-19 variation on the treatment response and disease severity in critical illness: a retrospective observational cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 26(7): 2602-2609
9. Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2019 Aug;41(17):2006–2014.
10. Esteves AM, Mello MT, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Effect of acute and chronic physical exercise on patients with periodic leg movements. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):237–242.
11. Demir, Ahmet U., et al. "Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study." *Sleep and Biological Rhythms* 13.4 (2015): 298-308.
12. Karadaş, Ömer, Bilgin Öztürk, and Ali Rıza Sonkaya. "A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19." *Neurological Sciences* 41.8 (2020): 1991-1995
13. Lasselin, J., Ingreb, M., Regenbogenb, C., Olssonb, M.J., Garkeb, M., Bryttinge, M., Edgarrf, R., Lekandera, M., Axelssona, J., 2019. Sleep during naturally occurring respiratory infections: a pilot study. *Brain Behav. Immun.* 79 (2019), 236–243.
14. Weinstock, L.B., Walters, A.S., Pauksakon, P., 2011 aug. Restless legs syndrome – theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med. Rev.* 16 (4), 341–354.
15. Tony, Abeer A., et al. "COVID-19-associated sleep disorders: a case report." *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 9 (2020): 100057.
16. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group, Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23 (2):246-52.
17. Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP; Wayne Hening, MD; Pat Britz, MEd, MPM; and David Mannino, MD, FCCP, Prevalence and Correlates of Restless Legs Syndrome* Results From the 2005 National Sleep Foundation Poll.
18. Oksenberg A., Alleviation of severe restless legs syndrome (RLS) symptoms by cigarette smoking. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6 (5):489-90.
19. DÜNDAR, Fidan. Huzursuz bacak sendromu ve sigara. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara Üniversitesi, 2016.

Sagittal Denge ile Multifidus Kas Dejenerasyonu Arası İlişki

Zafer SOYDAN¹, Emru BAYRAMOĞLU²

¹ Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bhtclinic İstanbul Tema Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul.

² Bursa Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada alt bel ağrılı hastalarda multifidus yağ dejenerasyonu (MFYD) ile spinopelvik parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya toplam 244 hasta (172 kadın ve 72 erkek) dahil edildi. Gruptaki ortalama yaş 46.9±12.2 idi. Spinopelvik parametreler ayakta lateral lumbal grafisi kullanılarak ölçüldü. L4-5 ve L5-S1 seviyelerinde MFYD aksiyel T2W MRG kesitleri kullanılarak derecelendirildi. Hastalar dejenerasyon derecesine göre üç gruba ayrıldı ve gruplar arasında spinopelvik parametreler yönünden istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı incelendi. MFYD ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (p<0.001). Pelvik İnsidans (PI), Pelvik Tilt (PT) ve Sakral Tabla Açısı (STA) ile MFYD arasında ilişki saptanmadı. Lomber Lordoz (LL), Sakral Slop (SS) ve MFYD arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon bulundu (p<0.001). MFYD ile dinamik sagittal spinopelvik parametreler olan SS ve LL arasında zayıf bir negatif korelasyon gözlenmesine rağmen, MFYD ile kompensatuar parametre PT arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Ek olarak, MFYD ile sabit spinopelvik parametreler olan PI ve STA arasında korelasyon bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Sagittal Denge. Spinopelvik Parametreler. Multifidus Kas Dejenerasyonu. Korelasyon Analizleri.

Association of Sagittal Balance and Multifidus Fatty Degeneration

ABSTRACT

We investigated the relationship between multifidus fatty degeneration (MFFI) and spinopelvic parameters in patients with low back pain (LBP). The study included a total of 244 patients (172 females and 72 males). Spinopelvic parameters were measured using lateral standing x-rays, and L4-5 and L5-S1 levels of multifidus muscle fatty degeneration were graded using axial T2W MRI slices. Patients were divided into three groups based on degeneration grade, and the statistical significance of differences in spinopelvic parameters between the groups was examined. The mean age in the group was 46.9±12.2 years. There was a significant positive correlation between MFFI and age and gender (p<0.001). Pelvic Incidence (PI), Pelvic Tilt (PT), and Sacral Table Angle (STA) were not associated with MFFI. A statistically significant weak negative correlation was found between Lumbar Lordosis (LL), Sacral Slope (SS), and MFFI (p<0.001). Although a weak negative correlation was observed between MFFI and the dynamic sagittal spinopelvic parameters SS and LL, no correlation was observed between MFFI and the compensatory parameter PT. Additionally, there is no correlation between the MFFI and the fixed spinopelvic parameters PI and STA.

Keywords: Spinopelvic parameters. Multifidus fatty degeneration. Correlation analyses.

Paraspinal kaslar normal lomber omurga fonksiyonunun sürdürülmesi için çok önemli yapılarıdır. Temel paraspinal kas, en medialde bulunan Multifidus kasıdır¹. Alt bel Ağrısı özellikle multifidus olmak üzere paraspinal kasların yağlı dejenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir². MFYD ile çeşitli spinal bozukluklar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Altinkaya ve ark. lumbal disk herniasyonu (LDH) ile

multifidus asimetrisi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir³. MFYD kadınlarda daha fazla görülmektedir. Prevalansı ve şiddeti yaşla artış gösterir, LDH prevalansın artışına katkıda bulunur⁴. Lumbal disk dejenerasyonu da MFYD ile ilişkilendirilmiştir⁵. Ek olarak, skolyoz, azalmış LL ve spinal stenozun da MFYD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{6,7}. Katsu ve arkadaşları, multifidus ve erektör kaslarının pelvik dizilimin korunmasında önemli bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır⁸. Spinopelvik parametreler ile yukarıda bahsedilen yetişkin dejeneratif omurga hastalıkları arasındaki ilişkileri araştırılan birçok çalışma vardır⁹⁻¹². Bu çalışmanın amacı, MFYD ile spinopelvik parametreler arasındaki olası korelatif ilişkileri ortaya çıkarmaktır.

Geliş Tarihi: 17.Mayıs.2023

Kabul Tarihi: 01.Ağustos.2023

Dr. Zafer SOYDAN
Bhtclinic İstanbul Tema Hastanesi,
Atakent Mah 4. Cd. No 36
Küçükçekmece-İstanbul
Tel: 0505 565 72 24
E-posta: zsoydan@gmail.com

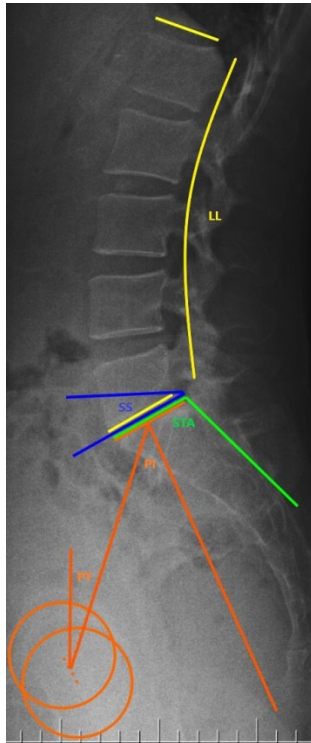
Yazarların ORCID Bilgileri:

Zafer SOYDAN: 0000-0001-6387-8628
Emru BAYRAMOĞLU: 0000-0001-8936-7594

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ağustos 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında tek merkezli olarak yürütülmüş olan bir

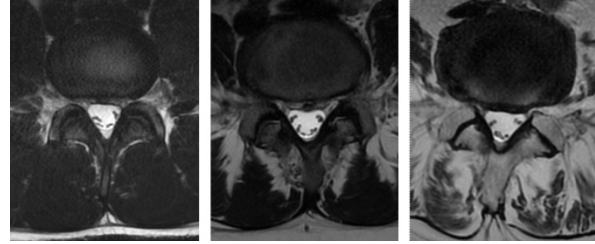
retrospektif veri analizi çalışmasıdır. Yerel etik kurul izni alınmıştır (09-06-2020/06-464). Çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. 302 hastanın kayıtları ve radyolojik verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Semptomatik bel ağrısı olan ve ayaktan tedavi gören 18 yaş üstü hastalar incelendi. Yukarıda T12 vertebra, aşağıda ise her iki femur başı görülecek şekilde ayakta çekilen lateral lumbar grafiler ve lumbar MRG tetkiki yapılmış olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Kayıtları ve görüntüleri incelenerek, pelvik, spinal veya alt ekstremitte cerrahisi geçirdiği görülen hastalar; kalça veya diz artroplastisi yapılmış olan hastalar ya da ekstremitte uzunluk eşitsizliği olan hastalar olmak üzere toplam 58 hasta dışlandı ve çalışmaya 244 hasta dahil edildi. Spinopelvik parametreler lumbar yan grafiler üstünde ölçüldü. Bu grafilerle yapılan ölçümlerin, standart omurga uzunluk grafileriyle yapılan ölçümlere benzer sonuçlar verdiği daha önce bildirilmişti¹³. İki ortopedist eş zamanlı olarak ve ortak karar ile ölçümleri gerçekleştirdi. Ölçümler için Surgimap® Software (Nemaris Inc., New York, NY, USA) yazılımı kullanıldı (Şekil 1).



Şekil 1.

Lomber lordoz (LL), T12 vertebranın alt uç plağı ile S1 vertebranın üst uç plağının oluşturduğu açıdır. PI, sakral plağın orta noktasına dik olan çizgi ile bu noktadan bikoksofemoral çizgiye çizilen çizgi arasındaki açıdır. PT, dikey düzlem ile sakral plağın merkezini ve bikoksofemoral eksenini birleştiren çizginin oluşturduğu açıdır. Sakral uç plak ile yatay eksenin oluşturduğu açı SS ile gösterilir. STA, sakral son plak ile S1 vertebra gövdesinin arka yüzü arasındaki açıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların GE, Signa, 1.5-T cihazında çekilen Aksiyel T2W MRG kesitleri anonimize edildi. En doğru sonuçlara ulaşabilmek için, Multifidus kasının en geniş çapa ulaştığı L4-5 ve L5-S1 düzeyindeki kesitler kullanılarak multifidus kası yağlı dejenerasyon evrelemesi yapıldı. Parkkola ve ark ve Kader ve ark. çalışmalarına dayanılarak yapılan evrelemede yağlı değişiklikler şu kriterlere göre üç evreye ayrıldı. Evre 0, yağlı dejenerasyon 10% den az; evre 1, yağlı değişiklikler 10%-50% arasında; evre 2, yağ infiltrasyonu >50% (1,14) (Şekil 2). Hastalar evreleme sonuçlarına uygun olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında spinopelvik parametreler yönünden fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı.



Şekil 2.

Multifidus Yağlı Dejenerasyon, soldan sağa doğru sırasıyla, Evre 0-1-2.

İstatistik

SPSS yazılımı kullanıldı (ver. 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grubunun karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, ikili karşılaştırmalarda ise Games-Howell testi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanılmıştır. İki grup arasında normal dağılım göstermeyen nicel değişkenleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis ve Dunn-Bonferroni testleri kullanılmıştır. Spearman korelasyon analizi kullanılarak nicel değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Kalitatif verilerin karşılaştırılması için Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Kabul edilebilir istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ idi.

Bulgular

Çalışma grubunda 172 kadın ve 72 erkek olmak üzere toplam 244 hasta vardı. Ortalama yaş $46,9 \pm 12,2$ idi. MFYD ile yaş ve kadın cinsiyet arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.001$). MFYD ve statik spinopelvik parametreler olan PI ve STA arasında ilişki gözlenmedi. Dinamik parametreler olan LL ve SS ile MFYD arasında ise hem L4-5 ve hem L5-S1 düzeylerinde zayıf negatif korelasyon izlendi ($p < 0.001$; L4-5 seviyesi için $r = 0.281$ ve 0.217 , L5-S1

Sagittal Denge ve Multifidus Kası

seviyesi için $r=0.265$ ve 0.181). Buna karşın, kompanseuar bir spinopelvik parametre olan PT ile MFYD arasında korelasyon görülmedi. Post hoc testleri kullanılarak MFYD evresine göre gruplar arası farklar karşılaştırıldığında yaş, LL ve SS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Demografik bilgiler ve karşılaştırmalı sonuçlar Tablo I'de verilmiştir. Spinopelvik parametrelerin MFYD üzerindeki etkilerinin seviye bazlı analiz sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Paraspinal kaslar lomber omurganın yapısal bütünlüğü ve işlevi için çok önemlidir¹⁵. MFYD ile çeşitli spinal patolojiler ve demografik faktörler arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Paraspinal kas atrofisinin disk dejenerasyonu, disk herniasyonu ve dejeneratif lomber stenoz gibi yetişkin spinal deformiteleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{10,11,16,17}.

Tablo I. Spinopelvik parametrelerin gruplar arası karşılaştırması.

	Total n=244	Gruplar			p	Post Hoc		
		Evre 0 n=41	Evre 1 n=136	Evre 2 n=67		0-1	1-2	0-2
Cinsiyet (k/e)	172/72	28/28	69/24	75/20	^a 0.001**			
Yaş (yıl)	46,9±12,2	22,2±8,1	49±12,4	58±15,3	^b 0.001**	0.001	0.001	0.001
PI(°) Ort±Ss	49,21±9,13	49,80±8,74	48,9±9,27	49,15±8,98	^c 0.31	0,29	0,36	0,48
PT(°) Ort±Ss	13,23±7,01	13,85±6,93	13,15±7,13	13,35±7,21	^c 0.55	0,58	0,45	0,56
SS(°) Ort±Ss	33,0±7,08	33,12±7,10	31,20±7,14	29,1±6,93	^c 0.001	0,81	0,89	0,94
STA(°) Ort±Ss	102,0±5,92	102,06±5,85	101,9±5,90	102,1±5,85	^c 0,65	0,67	0,58	0,75
LL(°) Ort±Ss	50,15±12,25	47,14±8,8	44,56±5,96	41,17±9,6	^c 0,001*	^d 0,00**1	^d 0,00**1	^d 0,00**1

^a Fisher Freeman Halton Test, ^b Kruskal Wallis Test&post hoc Dunn Bonferroni, ^c Student-t Test * $p<0,05$ ^d One Way Anova Test&Bonferroni test ** $p<0,01$

Tablo II. MFYD ile spinopelvik parametrelerin seviye bazlı istatistiksel analiz sonuçları

		MFFI	
		L4-L5	L5-S1
PI	r	0.133	0.138
	p	0,379	0,268
PT	r	0.187	0.171
	p	0,588	0,436
SS	r	-0.217	-0.138
	p	0.001	0.001
STA	r	0.186	0.167
	p	0,767	0,555
LL	r	-0,281	-0,265
	p	0.001	0.001

r: Spearman Correlation Coefficient * $p<0,05$

Ağrı nedeniyle azalan multifidus aktivitesinin atrofisinin ana nedeni olduğunu rapor edilmiştir¹⁵. Yağ infiltrasyonunun şiddetli ağrı veya kısıtlılık ve lomber omurganın yapısal anormallikleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸. Yaş ve cinsiyetin MFYD üzerindeki korelatif ilişkileri de açıklığa kavuşturulmuştur^{4,19}.

Çok sayıda çalışmada, spinopelvik parametreler ile IVDD ve LDH arasındaki ilişkiler de ortaya konulmuştur. PI ve STA morfolojik spinopelvik parametreler olarak kabul edilir ve büyüme sırasında sabit kalırlar. PI, sagittal spinopelvik dizilimin önemli bir bileşenidir²⁰. Optimum spinopelvik uyum arayışında, LL, SS ve PT gibi diğer parametreler telafi edici değişkenler olarak hizmet eder. PT, postüral olarak değişen ve kalça eksenini rotasyonu ile artan veya azalan dinamik bir parametredir. PT, telafi edici bir mekanizma olarak PT artış gösterir. Global dizilimi korumak hem çaba hem de enerji gerektirir²¹.

Ancak bu spinopelvik parametrelerin MFYD üzerindeki etkileri net değildir. Miura ve arkadaşları, yetişkin spinal deformitesi olan hastaları içeren çalışmalarında, LL ile MFYD arasında bir korelasyon bulamamışlardır²². Bizim çalışmamızda bu iki durum

arasında zayıf bir korelasyon vardı, ancak çalışma grupları farklıydı. Wei Wang ve arkadaşları lomber spinal stenozlu hastalarla yaptıkları çalışmada MFYD ile LL arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu bildirirken, PT ile MFYD arasında bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir¹². Zhang ve arkadaşları, yaşa göre ayarlama yapıldıktan sonra bile PI ve PT ile yağlı dejenerasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu, SS ile yağlı dejenerasyon arasında ise korelasyon olmadığını bildirmiştir⁹. Buna karşın, Menezes Reis ve arkadaşları FD ile PI, PT ve LL arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir²³. Başka bir çalışmada, MFYD nin azalmış LL ile anlamlı bir korelasyona, PT ile pozitif bir korelasyona ve SS ile zayıf bir negatif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. PI ile MFYD arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır²⁴. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamız yaş ve cinsiyet ile MFYD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Statik spinopelvik parametreler olan PI ve STA ile MFYD arasında korelasyon bulunmamıştır. Dinamik spinopelvik parametrelerden SS ve LL MFYD ile zayıf negatif korelasyon gösterirken, PT ile MFYD ilişkili bulunmamıştır. Disk dejenerasyonu ve lomber disk herniasyonu gibi instabiliteler ile MFYD arasında korelatif ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{3,11,16,17}. Sonuçlarımıza göre, spinopelvik parametreler ile MFYD arasındaki korelasyon statik parametrelerden ziyade dinamik parametrelere dayanmaktadır. Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları vardır. İlk olarak, bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmaydı ve bu da seçim yanlılığına yol açmış olabilir. Ayrıca, örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür. Mevcut retrospektif çalışmaya dayanarak paraspinal kaslardaki azalmanın pelvik dizilimdeki anormalliklerin nedeni veya sonucu olduğu sonucuna varamayız. MFYD'nin bazı parametrelerle mütevazı korelasyonlara sahip olduğu görülmesine rağmen, bu çalışma nedensel bir ilişki kuramamıştır. Bu nedenle, paraspinal kas dejenerasyonunun pelvik dizilim bozukluğunun ve/veya bel rahatsızlığının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemek için çok merkezli prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın sonuçlarının bu amaç için temel bir çalışma olarak kullanılabilirliğine inanıyoruz.

Dinamik parametreler olan SS ve LL aracılığıyla, MFYD ile sagittal spinopelvik parametreler arasında zayıf bir negatif korelasyon vardır. Ayrıca, MFYD ile dinamik telafi edici parametre PT arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. MFYD ile statik parametreler olan PI ve STA arasında korelasyon yoktur.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen Sosyal Ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu
Onay Tarihi: 09-06-2020
Karar No: 06-464

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için herhangi bir destek veya fon kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kader DF, Wardlaw D, Smith FW. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain. *Clin Radiol.* 2000;55:145-9.
2. Fortin M, Lazary A, Varga PP, McCall I, Battie MC. Paraspinal muscle asymmetry and fat infiltration in patients with symptomatic disc herniation. *Eur Spine J.* 2016;25:1452-1459.
3. Altinkaya N, Cekinmez M. Lumbar multifidus muscle changes in unilateral lumbar disc herniation using magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 2016;45(1):73-77.
4. Ekin, E. E., Kurtul Yıldız, H., & Mutlu, H. (2016). Age and sex-based distribution of lumbar multifidus muscle atrophy and coexistence of disc hernia: an MRI study of 2028 patients. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 22(3), 273-276.
5. Özcan-Ekşi EE, Ekşi MŞ, Akçal MA. Severe Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Is Associated with Modic Changes and Fatty Infiltration in the Paraspinal Muscles at all Lumbar Levels, Except for L1-L2: A Cross-Sectional Analysis of 50 Symptomatic Women and 50 Age-Matched Symptomatic Men. *World Neurosurg.* 2019;122:e1069-e1077.
6. Wang X, Liu H, Wang W, et al. Comparison of multifidus degeneration between scoliosis and lumbar disc herniation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):891. Published 2022 Sep 30.
7. Liu Y, Liu Y, Hai Y, Li G, Liu T, Wang Y. Lumbar lordosis reduction and disc bulge may correlate with multifidus muscle fatty infiltration in patients with single-segment degenerative lumbar spinal stenosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;189:105629.
8. Katsu M, Ohba T, Ebata S, Oba H, Koyama K, Haro H. Potential Role of Paraspinal Musculature in the Maintenance of Spinopelvic Alignment in Patients With Adult Spinal Deformities. *Clin Spine Surg.* 2020;33(2):E76-E80.
9. Zhang Y, Mandelli F, Mündermann A, et al. Association between fatty infiltration of paraspinal muscle, sagittal spinopelvic alignment and stenosis grade in patients with degenerative lumbar spinal stenosis. *N Am Spine Soc J.* 2021;5:100054. Published 2021 Feb 23.
10. Sun D, Liu P, Cheng J, Ma Z, Liu J, Qin T. Correlation between intervertebral disc degeneration, paraspinal muscle atrophy, and lumbar facet joints degeneration in patients with lumbar disc herniation. *BMC Musculoskelet Disord* (2017) 18(1):167.
11. Colakoglu B, Alis D. Evaluation of lumbar multifidus muscle in patients with lumbar disc herniation: are complex quantitative MRI measurements needed?. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3590-3600.
12. Wang W, Sun Z, Li W, Chen Z. Relationships between Paraspinal Muscle and Spinopelvic Sagittal Balance in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. *Orthop Surg.* 2022;14(6):1093-1099.
13. Chung N-S, Jeon C-H, Lee H-D, Won S-H. Measurement of spinopelvic parameters on standing lateral lumbar radiographs: validity and reliability. *Clin Spine Surg* 2017;30:E119-23.

Sagittal Denge ve Multifidus Kası

14. Parkkola R, Rytokoski U, Kormano M. Magnetic resonance imaging of the discs and trunk muscles in patients with chronic low back pain and healthy control subjects. *Spine* 1993; 18:830–836.
15. Hodges PW, Danneels L. Changes in structure and function of the back muscles in low back pain: different time points, observations, and mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther* (2019) 49(6):464–76.
16. Faur C, Patrascu JM, Haragus H, Anglitoiu B. Correlation between multifidus fatty atrophy and lumbar disc degeneration in low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):414. Published 2019 Sep 5.
17. Yaltrık K, GÜdü BO, Işık Y, Altunok Ç, Tıpi U, Atalay B. Volumetric Muscle Measurements Indicate Significant Muscle Degeneration in Single-Level Disc Herniation Patients. *World Neurosurg*. 2018;116:e500-e504.
18. Özcan-Ekşi EE, Ekşi MŞ, Turgut VU, Canbolat Ç, Pamir MN. Reciprocal relationship between multifidus and psoas at L4-L5 level in women with low back pain. *Br J Neurosurg* (2021) 35(2):220–8.
19. Takayama K, Kita T, Nakamura H, et al. New Predictive Index for Lumbar Paraspinal Muscle Degeneration Associated With Aging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(2):E84-E90.
20. Boulay C, Bollini G, Legaye J, et al. Pelvic incidence: a predictive factor for three-dimensional acetabular orientation—a preliminary study. *Anat Res Int* 2014;2014:594650.
21. Klineberg E, Schwab F, Smith JS, Gupta MC, Lafage V, Bess S. Sagittal spinal pelvic alignment. *Neurosurg Clin N Am*. 2013; 24(2):15
22. Miura, K., Kadone, H., Asada, T., Koda, M., Funayama, T., Takahashi, H., Noguchi, H., Mataka, K., Shibao, Y., Sato, K., Eto, F., Kono, M., Suzuki, K., & Yamazaki, M. (2021). The fatty degeneration of the lumbar erector spinae muscles affects dynamic spinal compensation ability during gait in adult spinal deformity. *Scientific reports*, 11(1), 18088.
23. Menezes-Reis, R., Bonugli, G. P., Salmon, C. E. G., Mazoroski, D., Herrero, C. F. P. D. S., & Nogueira-Barbosa, M. H. (2018). Relationship of spinal alignment with muscular volume and fat infiltration of lumbar trunk muscles. *PLoS one*, 13(7), e0200198.
24. Jun HS, Kim JH, Ahn JH, et al. The Effect of Lumbar Spinal Muscle on Spinal Sagittal Alignment: Evaluating Muscle Quantity and Quality. *Neurosurgery*. 2016;79(6):847-855.

Ksantogranülatöz Kolesistit: Nadir Kolesistit Formu, Tek Merkez Deneyimi

Fuat AKSOY, Ekrem KAYA

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

ÖZET

Ksantogranülatöz Kolesistit (KGK), yaygın fibrozis ile karakterize nadir görülen bir kolesistit formudur. Malignite ile karışabilme ve çevre dokulara yapışıklık nedeniyle laparoskopik kolesistektomi (LK) zor olsa da, altın standart tedavi şeklini oluşturmaktadır. Mevcut çalışma kapsamında, tek merkez tarafından KGK tanısı ile kolesistektomi yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2008-2022 yılları arasında tek merkez tarafından KGK nedeniyle kolesistektomi yapılan 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, preoperatif tanı, görüntüleme bulguları, bilier drenaj gereksinimi ve yöntemleri, akut pankreatit bulguları (radyoloji + biyokimyasal yöntemler ile), intraoperatif bulgular, açık ameliyata geçme oranları (konversiyon), ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi retrospektif olarak incelendi. Hastaların 68 (%70,8) erkek, 28 (%29,2) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 13.3 (22-86) idi. En sık başvuru nedeni karın ağrısıydı (%65,6). Preoperatif dönemde 24 (%25) hastaya perkütan ve/veya endoskopik bilier drenaj yöntemleri uygulandı. Hastaların tamamına laparoskopik teknikle ameliyata başlanmış olup, 59 (%61,4) unda açık kolesistektomiye geçilmiştir. Hastaların ortalama yatış süresi $8,75 \pm 7,1$ olurken, 1 (%1) hastada postoperatif dönemde gelişen pnömoni ve buna bağlı sepsis sonrası mortalite gözlenmiştir. KGK, radyolojik, klinik ve cerrahi olarak malignite ile karışabilmesi bakımından önemlidir. Şüpheli vakalarda frozen değerlendirme yapılmalıdır. Yüksek konversiyon oranları bilirse de laparoskopik kolesistektomi halen altın standart tedavi yöntemi olarak bilinmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ksantogranülatöz Kolesistit. Laparoskopik Kolesistektomi. Cerrahi Tedavi.

Xanthogranulomatous Cholecystitis : Rare Form of Cholecystitis, Single Center Experience

ABSTRACT

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) is a rare form of cholecystitis characterized by extensive fibrosis. Although laparoscopic cholecystectomy (LC) is difficult due to its confusion with malignancy and adhesion to the surrounding tissues, it is the gold standard treatment method. Within the scope of the current study, it was aimed to evaluate the results of patients who underwent cholecystectomy with the diagnosis of XGC by a single center. 96 patients who underwent cholecystectomy for XGC between 2008 and 2022 by a single center were included in the study. Demographic data of the patients, preoperative diagnosis, imaging findings, biliary drainage requirement, acute pancreatitis findings (with radiological+biochemical), intraoperative findings, rates of conversion to open surgery, postoperative complications, and length of hospital stay were retrospectively analyzed. Of the patients, 68 (70.8%) were male and 28 (29.2%) were female. The mean age of the patients was 60.4 ± 13.3 (22-86). The most common reason for admission was abdominal pain (65.6%). Percutaneous and/or endoscopic biliary drainage methods were applied to 24 (25%) patients in the preoperative period. All patients were operated with the laparoscopic technique, and open cholecystectomy was performed in 59 (61.4%) of them. While the mean hospital stay of the patients was 8.75 ± 7.1 , 1 (1%) patient had postoperative pneumonia and mortality after sepsis. XGC is important because it can be confused with malignancy radiologically, clinically and surgically. Frozen evaluation should be performed in suspicious cases. Although high conversion rates are known, laparoscopic cholecystectomy is still known as the gold standard treatment method.

Keywords: Xanthogranulomatous Cholecystitis. Laparoscopic Cholecystectomy. Surgical Treatment.

Geliş Tarihi: 08.Şubat.2023

Kabul Tarihi: 08.Ağustos.2023

Dr. Fuat AKSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel 0 224 295 20 23
E-posta: drfuataksay@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Fuat AKSOY: 0000-0001-5808-9384
Ekrem KAYA: 0000-0002-9562-4195

Ksantogranülatöz kolesistit, lipid yüklü histiyositlerin vücudun çeşitli yerlerinde biriktiği idiyopatik, nadir bir süreçtir. Deri, böbrek, retroperiton, gastrointestinal trakt ve safra kesesi gibi çeşitli organlarda ksantogranülatöz inflamasyon oluşabilir¹. Ksantogranülatöz Kolesistit (KGK); klinik, radyolojik ve patolojik olarak safra kesesi tümörleri ile karışabilen ve nadir görülen bir kolesistit formudur². Genellikle fokal veya diffüz destrüktif inflamatuvar süreç ile seyredir³. Bu inflamatuvar süreç ise komşu organlarla yapışıklıkların oluşmasına, hatta bazı olgularda fistül gelişimine neden olmaktadır. Bu da hastaların daha yüksek morbidite ve mortalite ile

seyretmesine neden olabilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görüldüğü belirtilse de yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık gözlemlendiği öne sürülmektedir⁴. Ortalama başvuru yaşları ise 5 ve 6. dekatlardır. Bu durumda KGK hastalığının geç başlangıçlı ve kronik inflamasyon ile seyrettiğini düşündürmektedir. Hastalar çeşitli klinik tablolar ile başvurabilmektedir. Bunlar arasında en sık karın ağrısı ve sarılık şikayetleri olduğu bilinmektedir. Tanıda ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) incelemeler, çeşitli kombinasyonlar ile kullanılabilir. Laboratuvar incelemede ise, safra kesesi tümörleri ile karışabilmesi bakımından bazı olgularda tümör belirteçleri kullanılsa da tanısal değerlendirilmedeki etkisi kısıtlıdır. Özellikle mekanik ikter gelişen ve kolanjit kliniği ile başvuran hastalarda endoskopik ve/veya perkütan bilier drenaj yöntemleri tercih edilebilmektedir. Bazı olgularda ise, hastalık akut pankreatit kliniği ile prezente olabilmektedir.

Cerrahi prosedürdeki zorluk ve safra kesesi karsinomları ile karışabilmesi nedeniyle genellikle karmaşık bir durumdur. Bazı olgularda frozen kesit değerlendirilmeler ile malignite ile ayırım yapmak gerekebilmektedir. İntraoperatif olarak zorlu diseksiyonlar ve çeşitli anatomik varyasyonlar sebebiyle yüksek açık cerrahiye geçiş ve komplikasyon oranları olduğu bilinmekle birlikte, mevcut bilgiler ışığında laparoskopik cerrahi halen standart tedavi modalitesini oluşturmaktadır^{4,5}. Mevcut çalışma kapsamında, tek merkez tarafından KGK nedeniyle yapılan LK'nin cerrahi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2008-2022 yılları arasını içeren hastane verileri retrospektif olarak taranarak kolesistektomi ameliyatı yapılan toplam 12835 hasta dosyası değerlendirildi. Patolojik değerlendirme ile KGK tanısı konan 96 hasta çalışmaya dahil edildi. KGK tanısı için histopatolojik bulguları, egzantem hücreleri ile (lipid ve safra pigmenti içeren köpüklü histiositler) diffüz veya fokal mural değişiklikler, dev multinükleat histiositler ve akut veya kronik inflamatuvar hücreleri içermesi şartı arandı. Patoloji sonucu KGK kolesistit olarak raporlanan 96 hastanın, demografik verileri, preoperatif tanı, görüntüleme bulguları, bilier drenaj gereksinimi, akut pankreatit bulguları (tanı kriteri olarak karın ağrısı, amilaz/lipaz değerlerinin 3 kat artış göstermesi, görüntüleme bulguları olarak kabul edildi), intraoperatif bulgular, konversiyon oranları, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi incelendi. Pediatrik vakalar, açık yöntemle ameliyata başlanan hastalar, postoperatif patoloji sonucu KGK dışı raporlanan

hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya ait etik kurul Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onay (2022- 19/13) alındı.

Bulgular

Çalışmaya 68 (%70,8) erkek, 28 (%29,2) kadın hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo I de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 13.3 (22-86) olarak belirlendi. Kadın vakalarda ortalama yaş $60,2 \pm 4,89$ (24-86), erkek olgularda ise $59,67 \pm 10,1$ (22-85) idi. En sık başvuru nedeni karın ağrısıydı (%65,6). Preoperatif dönemde 24 (%25) hastaya perkütan ve/veya endoskopik bilier drenaj yöntemleri uygulandı. Preoperatif dönemde karsinoembriyojenik antijen (CEA) düzeyleri ortalama 2.2 ± 1.6 $\mu\text{g/L}$ (referans değeri: 0-5 $\mu\text{g/L}$), kanser ilişkili antijen 19-9 (Ca 19-9) 121.3 ± 248 U/ml (referans değeri: 0-37 $\mu\text{g/L}$), idi. 50 hastada CEA düzeyleri ve CA 19-9 düzeyleri bakılmıştır ve Tablo I.de değer aralıkları verilmiştir. 3 hastanın CEA düzeylerinin normalin üstünde olduğu, 19 hastanın normalin üstünde olduğu belirlenmiştir.

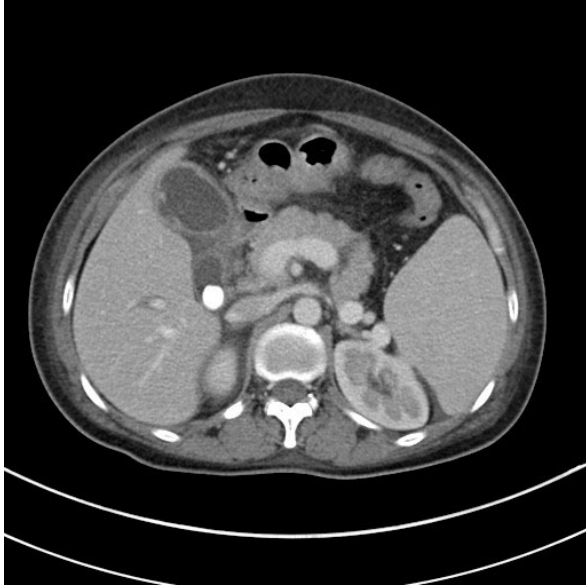
Tablo I. Demografik Veriler

n: 96	
Yaş	60.4 \pm 13.3 (22-86)
Cinsiyet	
Erkek	68
Kadın	28
Preoperatif Semptom-Klinik Prezantasyon	
Karın Ağrısı	63
Karın Ağrısı + Sarılık	10
Ateş + Sarılık + Karın Ağrısı	9
Bulantı Kusma	7
Ateş	5
Kilo Kaybı + Karın Ağrısı	3
Preoperatif CEA	2.2 \pm 1.6
Preoperatif CA 19-9	121.3 \pm 248
Preoperatif Bilier Drenaj	n:24
Endoskopik	17
Perkütan	6
Endoskopik + Perkütan	1
Akut Pankreatit Bulguları	12 (%12,5)
Karın Ağrısı + Amilaz/Lipaz Yüksekliği	5
Karın Ağrısı +Görüntüleme Bulguları	7

Preoperatif dönemde 24 (%25) hastaya gelişen mekanik ikter nedeniyle perkütan yada endoskopik bilier drenaj uygulandı. Bir (%1) hastada her iki yöntem kombine olarak kullanıldı. Çeşitli nedenlerle (abse, hastanın klinik durumu gibi) perkütan kolesistostomi yapılan 8 (%8,3) hasta mevcuttur. Tanı

Ksantogranümatöz Kolesistit Cerrahi Sonuçları

anında 19 (%19,7) hastada sarılık tablosu izlendi. Bu hastaların yapılan radyolojik değerlendirilmelerinde 10 (%10,4)'unda mirizzi sendromu, 9 (%9,3)'ü koledokolitiazis olarak saptandı. (Şekil 1.)

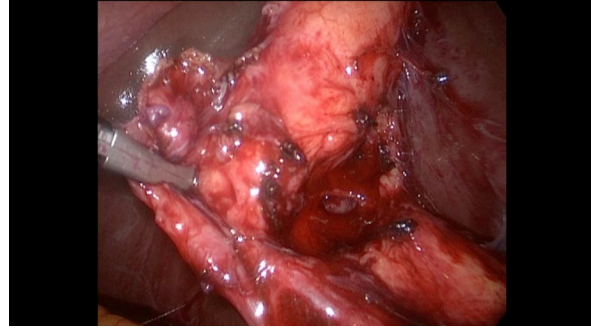


Şekil 1.
Radyolojik değerlendirme.

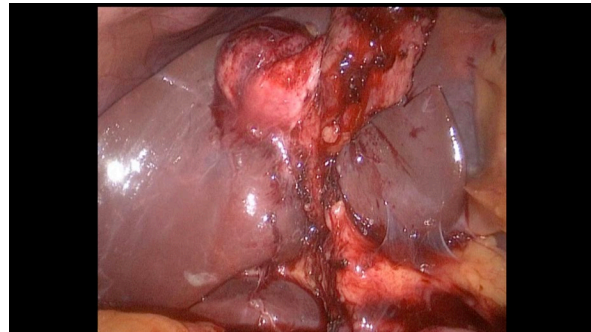
Çalışmaya dahil edilen hastaların 12 (%12,5) sinde klinik olarak akut pankreatit bulguları gözlemlendi. Bu hastaların tamamı medikal olarak tedavi edildi. Hastaların 5 (%5,2) inde tanı karın ağrısı ve amilaz ya da lipaz değerlerinde 3 kat artış olarak konarken, 7 (%7,2) inde tanı karın ağrısı ve tipik görüntüleme bulguları ile konmuştu.

Preoperatif dönemde yapılan radyolojik değerlendirilme bulguları ise tablo II.de verilmiştir. Buna göre en sık kullanılan görüntüleme yöntemi 52 (%54,1) hastaya uygulanan abdominal ultrasonografi idi. Hastaların 35 (%36,4) inde saptanan bulgu ise yalnızca kolelitiazisti. Çalışmada 7 hastada preoperatif yapılan görüntülemelerde safra kesesi tümörü ön tanısı mevcuttu. Bu hastaların tamamının kesin patolojik tanısı ksantogranümatöz kolesistit olarak raporlanmıştır. Hastaların intraoperatif bulguları ise Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların tamamına laparoskopik teknikle ameliyata başlanmış olup, 59 (%61,4) unda açık kolesistektomiye konversiyon gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların laparoskopik eksplorasyonunda safra kesesi duvar kalınlığının belirgin arttığı, 18 (%18,7) hastada çevre dokulara yapışıklık, 14 (%14,5) hastada zorlu diseksiyon (şekil 2. ve 3.), 12 (%12,5) hastada gangrenöz/perfore kolesistit bulguları, 8 (%8,3) hastada da perikolesistik abse geliştiği tespit edilmiştir. Hastalardan 23 (%23,9) üne intraoperatif değerlendirmede şüphe üzerine frozen değerlendirme yapılmış ve tamamı benign olarak sonuçlanmıştır. Tanının kalıcı kesitlere bırakıldığı hasta olmamıştır.

Postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde ise, hastaların 10 (%10,4) unda yüzeysel/derin cerrahi alan enfeksiyonu 3 (%3,1) ünde evantrasyon/evisserasyon gelişmiş ve tekrar cerrahi girişim gereksinimi olmuştur. Hastaların ortalama yatış süresi $8,75 \pm 7,1$ olurken, 1 (%1) hastada postoperatif dönemde gelişen pnömoni ve buna bağlı sepsis sonrası mortalite gözlenmiştir.



Şekil 2.
Hastalarda zorlu diseksiyon bulguları.



Şekil 3.
Hastalarda zorlu diseksiyon bulguları.

Tablo II. Radyolojik Bulgular

Özellikler	n
Preoperatif Görüntüleme Yöntemi	
USG	52 (%54,1)
USG + BT	18 (%18,7)
USG + MRI/MRCP	26 (%27)
Radyolojik Değerlendirme Bulguları	
Kolelitiazis	35
Duvar Kalınlık Artışı	17
Duvarda Düzensizlik	15
Perikolesistik Ödem / Sıvı	13
Hidropik Görünüm	10
EHSY/IHSY Dilatasyonu	10
Perforasyon/Gangrenöz Kolesistit	8
Abse	7

Tablo III. Cerrahi Prosedür / Intraoperatif Bulgular

Özellikler	n
Cerrahi Prosedür	96
Laparoskopik Kolesistektomi	37
Açık Kolesistektomiye Konversiyon	59
Intraoperatif Değerlendirme	
Çevre Dokulara Yapışıklık	18 (%18,7)
Zorlu Diseksiyon	14 (%14,5)
Gangrenöz/Perfore Kolesistit	12 (12,5)
Abse	8 (%8,3)
Frozen	
Var - Benign	23 (%23,9)
Yok	73 (%76)
Postoperatif Komplikasyon	
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	10
Evantrasyon/Evisserasyon	3
Kanama	
Hastanede Kalış Süresi (ortalama)	8,75 ± 7,1
Mortalite	1

Tartışma ve Sonuç

KGK, ilk olarak 1970 yılında Christensen ve Ishak tarafından safra kesesinin psoudotumoral bir hastalığı olarak tanımlanmıştır¹. Preoperatif dönemde USG, BT ve MRI ile değerlendirilmeler yapılsa da safra kesesi tümörlerinden ayırt etmek oldukça zordur ve bazen intraoperatif frozen değerlendirilmesi de yapılması gerekebilmektedir^{2,3}.

Yapılan bazı çalışmalarda en sık 5. ve 6. dekatta olduğu bildirilmiştir^{4,5}. Bizim vaka serimizde de hastaların ortalama yaşı 60,4 olarak saptanmış olup literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ortalama yaş 65,8 olarak saptanmış ve hastaların çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı⁶. Mevcut çalışmamız kapsamında da erkek hastalar %70,8'lik kısmı oluşturmaktaydı.

KGK e spesifik bir klinik semptom olmadığı bilinmektedir⁴. Yapılan çalışmalarda KGK gelişen hastalarda sırasıyla sağ üst kadrın ağrısı, sarılık, bulantı-kusma, distansiyon gibi şikayetler geliştiği belirtilmektedir⁷. Bizim çalışmamızda da en sık görülen klinik bulgu karın ağrısıydı. Bunun yanı sıra sarılık, ateş, bulantı-kusma ve kilo kaybı gözlenen diğer klinik bulgulardı.

Bazı tümör belirteçlerinin yüksekliği safra kesesi maligniteleri açısından şüpheli arttırmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda CA 19-9 ve CEA gibi tümör belirteçlerinin %50 civarında bir hassasiyet ile %70 ler üzerinde bir özgüllüye sahip olduğu belirtilmiştir⁸. Bizim çalışmamız kapsamında ise, CEA ortalama değeri 2.2± 1.6, CA 19-9 ortalama değeri 121.3 ± 248 olarak sonuçlanmıştır. Dahil edilen tüm hastaların

benign olduğu gözönüne alındığında anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Qasaimeh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KGK tanılı hastalarda mekanik ikter görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada akut durumların KGK tanılı hastalarda daha sık olduğu belirtilirken, akut pankreatit sıklığında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir⁷. Bizim çalışmamızda, mekanik ikter nedeniyle 24 (%25) hastaya bilier drenaj yapıldı ve bu literatürdeki çalışmalardan yüksek bir oran olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki 12 (%12,5) hastada akut pankreatit tanısının konması da literatürden yüksek bir orandı. Sonuç olarak, KGK tanılı hastalarda mekanik ikter ve akut pankreatit, diğer kolesistitlere oranla daha yüksek sıklıkla görülmektedir.

Yapılan radyolojik değerlendirmeler USG, BT ve MR yöntemleri ve bunların kombinasyonları ile gerçekleştirilmektedir. Bu çalışma kapsamında hastalar; %54,1 USG, %18,7 USG+BT ve %27 USG+MRI değerlendirildi. Literatürde en sık saptanan bulgu olan safra kesesi duvar kalınlık artışı mevcut çalışma da 17 (%17,7) hastada saptanmıştır.

Bu nadir görülen hastalığın tedavisi cerrahi olarak bilinse de, malignite ile karışabilmesi ve intraoperatif cerrahi prosedürün zorluğu nedeniyle laparoskopiden açık cerrahiye yüksek konversiyon oranları ile karşılaşılabilir¹⁰. İntraoperatif disekyondaki zorluk nedeniyle malignite ön tanısı ile bazı hastalara karaciğer rezeksiyonu bile yapılabilir. Bu vakalarda frozen değerlendirilmesi önerilmektedir^{11,12}. Mevcut çalışmada da en sık karşılaşılan cerrahi zorluk sırasıyla çevre dokulara yapışıklıklar (%23,9) ve zorlu diseksiyonlardı (%14,5). Literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bu oranın %10-80 arasında değiştiği belirtilmektedir^{9,13-15}. Bizim çalışmamızda ise 59 (%61,4) hastada konversiyon geliştiği tespit edilmiştir.

Ameliyat sırasında frozen değerlendirme gereksiz genişletilmiş rezeksiyonlardan kaçınmak ya da olası malignite tanılarını dışlamak açısından önemlidir. Bu nedenle literatürdeki çalışmalar, şüpheli görülen vakalarda intraoperatif frozen değerlendirme önerilmektedir^{16,17}. Bizim çalışmamızda da hastaların %23,9 unda cerrahi şüphe nedeniyle frozen değerlendirme yapılmış ve tamamı benign olarak sonuçlanmıştır.

Hastaların bir kısmının başka merkezlerden refere olması sebebiyle, başvuru süreleri ve ameliyata kadar geçen süre açısından veriler net değerlendirilememiştir. Dolayısıyla bu hastaların 4-6 haftalık bekleme periyodu ve bunun açık cerrahiye geçişteki etkisi değerlendirilememesi, çalışmanın bir limitasyonu olarak değerlendirilmiştir.

Ksantogranümatöz Kolesistit Cerrahi Sonuçları

KGK, radyolojik, klinik ve cerrahi olarak malignite ile karışabilmesi bakımından önemlidir. Laparoskopik kolesistektomi altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilse de yüksek konversiyon oranları nedeniyle her hastada mümkün olmamaktadır. Yüksek malignite şüphesinde intraoperatif frozen değerlendirme yapılmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26

Onay Tarihi: 06.12.2022

Karar No: 2022-19/13

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Dr.Burak Büyükpölat ve Dr.Melike Sema Koçbey'e çalışmaya verdikleri destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch Pathol 1970;90:423-32.
2. Yang T, Zhang BH, Zhang J, Zhang YJ, Jiang XQ, Wu MC. Surgical treatment of xanthogranulomatous cholecystitis: experience in 33 cases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007;6:504-8.
3. Levy AD, Murakata LA, Abbott RM, Rohrmann CA Jr. From the archives of the AFIP. Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: radiologic-pathologic correlation. Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics 2002;22:387-413.
4. Guzman-Valdivia G. Xanthogranulomatous cholecystitis: 15 years' experience. World J Surg 2004;28:254-7.
5. Fligel S, Lewin KJ. Xanthogranulomatous cholecystitis: case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1982;106:302-4.
6. Park JW, Kim KH, Kim SJ, Lee SK. Xanthogranulomatous cholecystitis: is an initial laparoscopic approach feasible? Surg Endosc 2017;31:5289-94.
7. Reano G, Sanchez J, Ruiz E, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: retrospective analysis of 6 cases. Rev Gastroenterol Peru 2005;25:93-100.
8. Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul S, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? Int J Cancer 1990;45:821-4.
9. Qasimeh GR, Matalqah I, Bakkar S, Al Omari A, Qasai- meh M. Xanthogranulomatous cholecystitis in the laparoscopic era is still a challenging disease. J Gastrointest Surg 2015;19:1036-1042.
10. Park JW, Kim KH, Kim SJ, Lee SK. Xanthogranulomatous cholecystitis: Is an initial laparoscopic approach feasible? Surg Endosc 2017;31:5289-5294.
11. Hale MD, Roberts KJ, Hodson J, Scott N, Sheridan M, Toogood GJ. Xanthogranulomatous cholecystitis: A European and global perspective. HPB (Oxford) 2014;16:448-458.
12. Zhuang PY, Zhu MJ, Wang JD, Zhou XP, Quan ZW, Shen J. Xanthogranulomatous cholecystitis: A clinicopathological study of its association with gallbladder carcinoma. J Dig Dis 2013;14:45-50.
13. Kwon A-H, Matsui Y, Uemura Y. Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. J Am Coll Surg 2004;199: 204-210.
14. Wang M, Zhang T, Zang L, Lu A, Mao Z, Li J, Dong F, Hu W, Jiang Y, Zheng M. Surgical treatment for xanthogranulomatous cholecystitis: A report of 74 cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009;19:231-233.
15. Yabanoglu H, Aydoğan C, Karakayalı F, Moray G, Haberal M. Diagnosis and treatment of xanthogranulomatous cholecystitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:1170-1175.
16. Suzuki H, Wada S, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Tsukagoshi M, Kuwano H. Xanthogranulomatous cholecystitis: Difficulty in differentiating from gallbladder cancer. World J Gastroenterol 2015;21:10166-10173.
17. Benbow EW. Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. Postgrad Med J 1989;65:528-531.

Eritrosit Süspansiyonlarının Depolanma Koşullarının T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu Üzerindeki Etkisi*

Hakan YILMAZ^{*,1,2}, Salih Haldun BAL^{*,1,3}, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ^{*,1},
Gözde ARSLAN^{1,2}, Fatma DOMBAZ^{1,2}, Levent Tufan KUMAŞ³, Yasemin HEPER^{3,4},
Haluk Barbaros ORAL¹

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

² Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

* Yazarlar çalışmaya eşit katkı sağlamıştır.

ÖZET

Önemli transfüzyon komplikasyonlarından biri olan transfüzyonla ilişkili immün düzenlenme (TRIM), allojenik kan transfüzyonunun (AKT) alıcının immün sisteminde yol açtığı değişiklikler olarak tanımlanabilir. En çok suçlanan etken, kan bileşeni içindeki mononükleer (MNH) hücrelerdir. Bu nedenle çalışmamızda eritrosit süspansiyonları (ES) içindeki T hücreler (CD3⁺CD4⁺ ve CD3⁺CD8⁺) hedeflenmiş, depolama koşullarının etkisiyle canlılık, proliferasyon ve aktivasyon düzeylerindeki değişimler incelenmiştir. Bu amaçla, üç adet kan bağışçısından alınan tam kanlardan ES'ler elde edilmiştir. Her kan bileşeninden tam kan örneği (5. saat) ve ES örnekleri (0, 7, 14, 21, 42. gün) elde edilmiştir. Ayrıca bağışçıdan bağış öncesi EDTA'lı tüplere alınan iki adet örnek de çalışmaya katılmıştır. Analizler bu örneklerden ayrıştırılan MNH kullanılarak yapılmıştır. Canlılık analizleri doğrudan MNH'ler, proliferasyon ve aktivasyon analizleri MNH kültürleri aracılığıyla akan hücre ölçerinde gerçekleştirilmiştir. Canlılık düzeylerinin depolama süresi ortalarında azalmaya başladığı, 42. gün ES örneklerinde hemen tamamen yok olduğu belirlenmiştir. T hücrelerin proliferasyon becerisi daha erken azalmış ve 21. gün ES örneklerinde kaybolmuştur. Aktivasyon belirteci düzeyleri MNH kültürünün sıfırıncı saatlerine göre 16 ve 72 saatlerde artış göstermiştir. Ayrıca bağışçıların yaşlarına göre de sonuçlarda belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Sonuç olarak ES depolama süresi ve koşullarının etkisiyle ürün içindeki T lenfositlerin canlılığı ve proliferasyon becerileri azalmaktadır. Bu sonuçlar allojenik T lenfositlerin TRIM gelişimiyle ilişkilerinin düşük olabileceğini; T lenfosit aktivasyon kapasitelerinin ES'den uzaklaştıklarında artmış göstermesi eritrositlerin baskılayıcı özellik gösterebileceğini; TRIM gelişiminde bağışçı ve hasta yaşı gibi demografik parametrelerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit süspansiyonu. Canlılık. Proliferasyon. İmmün düzenlenme. T lenfosit.

The Effect of Storage Conditions of Erythrocyte Suspensions on T Cell Viability and Proliferation

ABSTRACT

Transfusion-related immunomodulation (TRIM) can be defined as changes in the immune system of the recipient caused by allogeneic blood transfusion (ABT). The most commonly blamed agent is mononuclear (MNC) cells in the blood component. Therefore, T cells (CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺) in erythrocyte suspensions (ES) were targeted in our study. The effect of storage conditions on viability, proliferation, and activation levels were analysed. ESs were obtained from whole bloods donated from three donors. Whole blood sample (5th hour) and ES samples (0, 7, 14, 21, 42nd day) were achieved from each blood component. Two samples taken from donors in EDTA tubes before donation were also included in the study. MNCs were isolated from these samples and analyses were performed with these cells by flow-cytometer. T-cell viability disappeared in the 42nd-day ES samples, whereas proliferation capacity was lost in the 21st-day ES samples. Activation marker levels increased at 16 and 72 hours compared to 0 hours MNH culture. Also, distinct differences were observed among results according to the ages of the donors. In conclusion, the viability and proliferation capacity of T lymphocytes in the ES decreases with the effect of storage time and conditions. These results suggest that the relationship between allogeneic T lymphocytes and the development of TRIM may be low; the increased activation capacity of T lymphocytes when they are removed from ES suggests that erythrocytes may show suppressive properties; and demographic parameters such as donor and patient age may also play a role in the development of TRIM.

Keywords: Erythrocyte suspension. Viability. Proliferation. Immunomodulation. T lymphocyte.

Geliş Tarihi: 15.Haziran.2023
Kabul Tarihi: 24.Ağustos.2023

Dr. Haluk Barbaros ORAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İmmünoloji Anabilim
Dalı, 16059, Görükle/Bursa.
Tel: (533) 651 51 31
E-posta: oralb@uludag.edu.tr

* 15. Ulusal Kan Merkezleri ve
Transfüzyon Tıbbi Kongresi'nde
(Antalya, 30 Kasım-04 Aralık 2022)
Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hakan YILMAZ: 0000-0002-6684-8675
Salih Haldun BAL: 0000-0002-6735-2305
Diğdem YÖYEN-ERMİŞ: 0000-0001-5871-8769
Gözde ARSLAN: 0000-0001-7225-0138
Fatma DOMBAZ ÖZBEY: 0000-0001-7288-3250
Levent Tufan KUMAŞ: 0000-0002-3947-0013
Yasemin HEPER: 0000-0002-6635-5416
Barbaros ORAL: 0000-0003-0463-6818

Transfüzyon, ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonları nedeniyle çok riskli tıbbi uygulamalardan biri olarak kabul edilir. Bu komplikasyonlardan bir tanesi transfüzyonla ilişkili immün düzenlenmedir (Transfusion Related ImmunoModulation; TRIM). TRIM, allojeneik kan transfüzyonunun (AKT) transfüzyon alıcısının immün sisteminde yol açtığı düşünülen değişiklikleri kapsayan bir kavramdır. Diğer tüm transfüzyon komplikasyonlarında olduğu gibi kendisini bir belirti veya bir bulgu ile değil, klinik bir sonuç ile gösterir. İlk olarak 1970'lerin başlarında böbrek transplantasyonu bekleyen hastalara yapılan transfüzyonların graft ömrü üzerindeki olumlu etkilerinin gözlemlenmesiyle tanımlanmış¹, AIDS pandemisine kadar AKT'nin böbrek transplantasyonu öncesi standart bir yaklaşım haline almasına neden olmuştur. Sonraki yıllarda yürütülen çalışmalarda AKT'nin, küratif cerrahi hastalarında tümör büyümesini ve metastaz gelişimini hızlandırdığı², eşlerinden transfüzyon alan gebelerde spontan abortus olasılığını azalttığı³, Crohn hastalığı nedeniyle opere edilen hastalarda nüks sıklığını azalttığı⁴, fırsatçı enfeksiyonları⁵ ve postoperatif bakteriyel enfeksiyonları artırdığı⁶, mortaliteyi ve yoğun bakımda yatış süresini uzattığı⁷, multi organ disfonksiyonuna yol açtığı⁸, mekanik ventilasyona bağlı kalma süresini uzattığı⁹ öne sürülmüştür. Bunların dışında TRIM fenomenine odaklanmış çok sayıda araştırma bulunsa da, hiçbiri net olarak TRIM fenomeninin varlığını ve/veya şiddetini doğrulamak, altta yatan ana mekanizmayı açıklamak için yeterli olmamıştır. Ancak, AKT'nin alıcı immün sisteminde meydana getirdiği bazı değişiklikler tanımlanabilmiştir. AKT sonrası alıcıda Th1 yanıtının baskılanıp, Th2 yanıtının güçlendiği¹⁰, Treg gelişiminin uyarıldığı¹¹, CD4⁺ ve CD8⁺ hücre sayıları ile CD4⁺/CD8⁺ oranının azaldığı¹², NK hücre fonksiyonlarının zayıfladığı¹³, monosit fonksiyonlarının bozulduğu¹⁴ ve T ve B lenfositlerin proliferasyon becerilerinin baskılandığı¹⁵ bildirilmiştir. Bu tabloya neden olan etkenlerin ise;

- Kan bileşeni içindeki allojeneik mononükleer hücreler (MNH)¹⁶⁻¹⁸
- Depolama koşullarının etkisiyle kan bileşeni içinde biriken biyolojik yanıt düzenleyiciler-immün mediyatörler (BYD-İM)¹⁶⁻¹⁸
- Çözünür peptitler (Sınıf I-HLA ve FasL vb)¹⁶⁻¹⁸
- Transfüze edilen kan bileşenin raf ömrü¹⁹
- Transfüze edilen bileşen sayısı²⁰ olduğu öne sürülmektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak planlanan çalışmamızda iki soruya yanıt aranmıştır. Bunlar "AKT sonrası alıcıda meydana geldiği düşünülen değişiklikler kan torbası içinde başlıyor olabilir mi?" ve "Transfüze edilen kan bileşenin elde edilme süreci ve raf ömrü bu etkide rol oynuyor olabilir mi?" soruları olmuştur. İlk sorunun hedefi olarak da AKT sonrası T lenfosit

proliferasyonundaki baskılanma seçilmiş, öncelikli olarak bu etkinin kan torbası içinde başlayıp başlamadığı sorgulanmıştır. Bunun yanında T lenfositlerin canlılıkları ve aktivasyon belirteci ekspresyon düzeyleri de çalışmaya eklenmiştir. Böylece çalışmamız, eritrosit süspansiyonlarını (ES) elde etme süreci ve ES depolama koşullarıyla; ES içindeki T hücrelerin proliferasyon, aktivasyon ve canlılık düzeylerini ilişkilendirerek TRIM fenomeni hakkında kaynak oluşturacak bilgiyi üretmek amacıyla planlanmıştır.

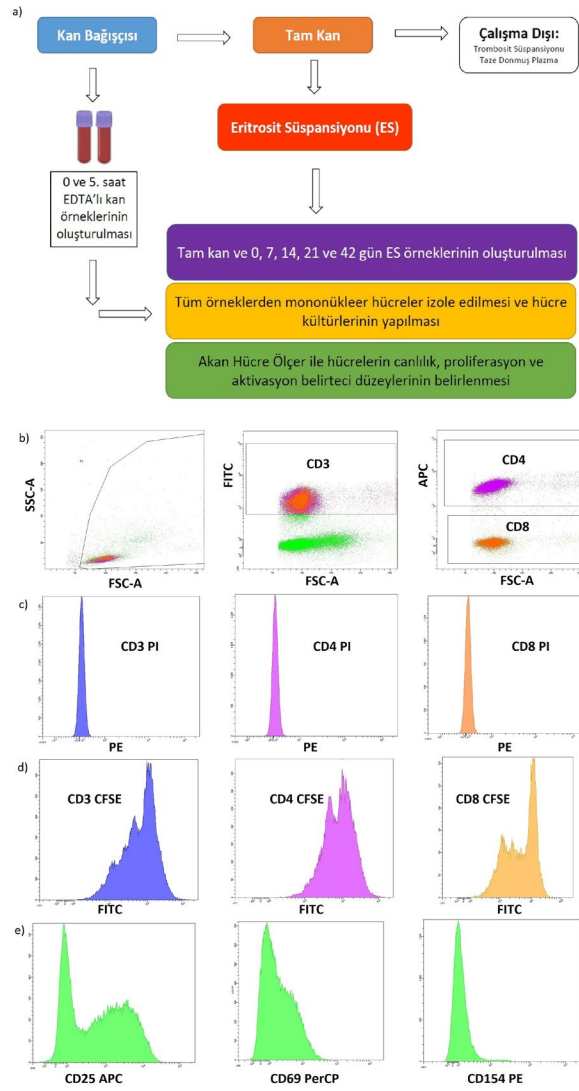
Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022-16/70 numaralı onayıyla gerçekleştirilmiştir.

Test örneklerinin elde edilmesi

Bu çalışma için BUÜTF Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi'nde ulusal bağışçı seçim kriterlerine uygun üç (3) adet gönüllü kan bağışçısından alınan örnek kanları ve kan bileşenleri kullanılmıştır. Bağışçıların üçü de erkektir ve ikisinin yaşı üçüncü dekatta, birinin yaşı altıncı dekattadır. Bağışçılardan önce 2x10 mL kan örneği (EDTA'lı tüp), sonra da bir ünite tam kan bağışı alınmıştır (Reveos 3 component blood bag, Terumo, Lakewood, CO, USA) (Şekil-1). EDTA'lı örneklerin birisi hemen, diğeri 5 saat sonra proliferasyon, canlılık ve aktivasyon testlerinde kullanılmıştır. Tam kanlar beş saat inkübatörde (Nüve, Ankara, Türkiye) oda sıcaklığında bekletilmiştir. Sonra steril tüp birleştirme sistemi (TSCD-T, Terumo) yardımıyla transfer torbalara (Teruflex, Terumo) bir adet 10-15 mL'lik test örneği ayrılmış, örnek hemen proliferasyon, canlılık ve aktivasyon testlerinde kullanılmıştır. Örnek ayrıldıktan sonra tam otomatik kan işleme sistemi yardımıyla (Reveos, Terumo) bileşenlerine ayrılmıştır. Elde edilen ES'ler depolanmak üzere kan saklama dolaplarına (ALS, Angelantoni, Massa Martana, ITA) yerleştirilmiştir. Çalışmamızda kan bağışçılarından alınan iki adet EDTA'lı kan örneğinden, tam kan ve günü gelen ES torbalarından alınan örneklerden yararlanılmıştır (Şekil-1a). Bağışçıdan bağış öncesi alınan 0 saat örneği bağış öncesi durumu belirlemek; oda sıcaklığında 5 saat bekletilen EDTA'lı ve tam kan örnekleri arasındaki fark kan bağış sürecinin ve torbadaki koruyucu solüsyonun etkisini değerlendirmek; tam kan 5 saat ile ES 0 gün örnekleri arasındaki fark tam kandan bileşenlerin elde edilmesi aşamasında soğukta (+4°C) yapılan santrifügasyonun etkisini saptamak; 0, 7, 14, 21 ve 42 depolama günü ES örnekleri arasındaki farklar depolama süresinin ve koşullarının etkisini göstermek amacıyla çalışmamıza eklenmiştir. Tam kan örneklerinden bir tanesinde sorun yaşandığı ve yerine yenisi konmadığı için bu grup iki kişinin sonuçlarından oluşmaktadır.

T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu



Şekil 1:

Çalışma Protokolü. (a) Test örneklerinin elde ve test edilme algoritması, (b) Lökositlerin ve CD3⁺, CD3⁺ CD4⁺ ve CD3⁺ CD8⁺ hücreler için AHÖ kapılama stratejisinin representatif grafikleri, (c) CD3⁺ CD4⁺ ve CD3⁺ CD8⁺ hücrelerin canlılık analizinin representatif grafikleri, (d) CD3⁺ CD4⁺ ve CD3⁺ CD8⁺ hücrelerin proliferasyon analizinin representatif grafikleri, (e) Aktivasyon belirteci analizinin representatif grafikleri.

Canlılık analizi

Kan örneklerinden dansite gradiyent yöntemiyle Ficoll 1.077g/mL (Capricorn Scientific, Germany) MNH'ler izole edildi. Elde edilen MNH'ler akım sitometri tüplerine 100'er µl eklendikten sonra üzerlerine florokrom işaretli anti-CD3 FITC (Beckman Coulter, USA) ve anti-CD4 APC (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) monoklonal antikor (mAb) eklendi. 40 dakikalık inkübasyondan sonra 2mL PBS (Euroimmun, Germany) eklenerek 2000 rpm'de 5

dakikalık santrifügasyonla (NF 800R, Nüve) yıkama işlemi yapıldı. Ardından 1µL Propidium Iodide (PI) (BioLegend, San Diego, CA, USA) eklendi. 10 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 150 µL PBS içinde süspansiyon edilerek akan hücre ölçerde (AHÖ) (FACS ARIA III, BD Biosciences) değerlendirildi (Şekil-1b, -1c).

Proliferasyon analizi

Proliferasyon testi canlılık düzeyi %20'den düşük olan örneklerde çalışılmadı. Çalışılacak örneklerden dansite gradiyent yöntemiyle (Ficoll 1.077g/mL) MNH'ler izole edildikten sonra hücreler 1mL cRPMI 1640 [L-glutamin içeren RPMI 1640 (Biowest, France); %10 v/v FBS (Biowest); %1 v/v penisilin/streptomisin (Biowest)] ile süspansiyon edildi. Thoma lamıyla süspansiyondaki hücre sayısı belirlendi. Sonraki tüm işlemler CFSE'nin ışıktan etkilenmemesi için karanlık ortamda gerçekleştirildi. MNH'lere final konsantrasyonu 1µM olacak şekilde carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) (Biolegend, USA) eklendi. 15 dakikalık inkübasyon (Panasonic, MCO-170AC, PCH, Netherlands) sonunda soğuk cRPMI 1640 eklenerek 5 dakika daha inkübe edilen örnekler 2000 rpm'de 5 dakika santrifügasyonla iki kez yıkandı. Sonrasında 2 mL hacimde 2x10⁶ MNH olacak şekilde cRPMI 1640 ile süspansiyon edildi. Kültür pleytinde 200 µL'lik unstimule ve stimule kuyucuklar oluşturuldu. Stimülasyon için kuyucuklara 10⁵ hücre başına 1 µL olacak şekilde (2 µL) phytohemagglutinin (PHA) (Sigma, USA) eklendi. Kültür pleytleri 96 saat boyunca 37°C sıcaklık ve %5 CO₂'de inkübasyonda bekletildi. İnkübasyonun sonunda kuyulardaki hücreler AHÖ tüplerine toplandı. Üzerlerine 2 mL PBS eklendikten sonra 2000 rpm'de 5 dakika santrifügasyonla yıkandı ve 100µL PBS ile süspansiyon edildi. Süspansiyonun üzerine florokrom işaretli anti-CD3 PE (Beckman Coulter) ve anti-CD4 APC mAb (BD Biosciences) eklendi. 40 dakikalık inkübasyondan sonra 2mL PBS eklenerek 2000 rpm'de 5 dakikalık santrifügasyonla yıkama işlemi yapıldı. Ardından pellet 250 µL PBS içinde süspansiyon edilerek AHÖ'de değerlendirildi (Şekil-1b, -1d).

Aktivasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi

Aktivasyon belirteçleri canlılık düzeyi %20'den düşük olan örneklerde çalışılmadı. Çalışılacak örneklerden dansite gradiyent yöntemiyle (Ficoll 1.077g/mL) MNH'ler izole edildikten sonra Thoma lamında sayıları belirlendi. Sıfırıncı saat aktivasyonu için RPMI ile 16 ve 72 saat aktivasyonları için cRPMI ile 1.10⁶ MNH/mL'lik süspansiyonlar hazırlandı. Sıfırıncı saatte aktivasyon belirteçleri AHÖ'de hemen değerlendirilirken, 16 ve 72 saatler için kültür pleytinde 200 µL'lik unstimule ve stimule kuyucuklar oluşturuldu. Stimülasyon için kuyucuklara ikişer µL PHA eklendi. Kültür pleytleri 16 ve 72 saat boyunca

37°C sıcaklık ve %5 CO₂'de inkübasyonda bekletildi. İnkübasyonun sonunda ilgili kuyulardaki hücreler AHÖ tüplerine toplandı. Üzerlerine 2 mL PBS eklendikten sonra 2000 rpm'de 5 dakika santrifügasyonla yıkandı ve 100µL PBS ile süspansiyon edildi. Süspansiyonun üzerine florokrom işaretli anti-CD25 APC, anti-CD69 PerCP ve anti-CD154 PE mAb'lar (BD Biosciences) eklendi. 40 dakikalık inkübasyondan sonra 2mL PBS eklenerek 2000 rpm'de 5 dakikalık santrifügasyonla yıkama işlemi yapıldı. Ardından pellet 250 µL PBS içinde süspansiyon edilerek AHÖ'de değerlendirildi (Şekil-1e).

Biyoistatistiksel Analiz

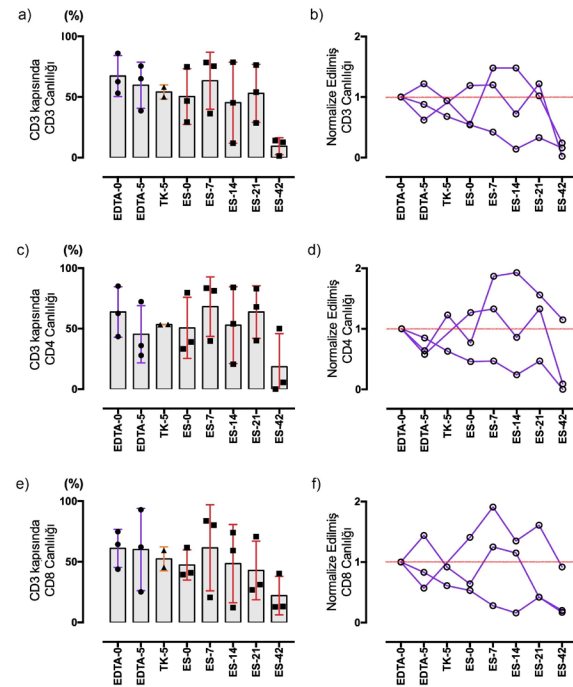
PI ve CFSE sonuçlarının normalizasyonu için, EDTA'lı 0 saat örneklerinin düzeyleri "%100" kabul edilmiş ve diğer örneklerin düzeyleri bu düzeye oranlanmıştır. Aktivasyon belirteçleri için bu hesaplama "%100" kabul edilen 0 saat örneklerinin düzeyine göre 16 ve 72 saat örneklerinin düzeylerinin oranlanmasıyla yapılmıştır. İstatistiksel analizler hem ham veriler hem de normalize veriler ile ayrı ayrı yapılmıştır. Karşılaştırmalı analizler için One-way ANOVA testinden, multi korelasyon analizi için Pearson R testinden yararlanılmıştır. Korelasyon analizinde normalize edilmiş veriler kullanılmamıştır. 0,05'den küçük *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ve CD3⁺CD8⁺ lenfositlerin canlılığının bağış öncesi alınan 0 saat örneğine göre EDTA'lı 5 saat, tam kan 5 saat ve ES 0 gün örneklerinde azaldığı belirlenmiştir (Şekil-2a, 2c, 2e). ES 0 gün örneklerine göre 7, 14 ve 21 gün örneklerinde azalma gözlenmezken; 42 gün örneklerinde T lenfosit canlılığı büyük oranda azalmıştır (Şekil-2a, 2c, 2e). Bağışçılar arasında T hücre canlılığı açısından belirgin farklılıklar gözlenirse de ES 7 gün örneklerinden sonra hemen tüm bağışçıların CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ve CD3⁺CD8⁺ hücrelerinin canlılığı azalmıştır (Şekil-2b, 2d, 2f). Ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ve CD3⁺CD8⁺ lenfositlerin proliferasyon analizinde, EDTA'lı tüplere alınan 0 ve 5 saatlik örnekler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Proliferasyon kapasitesi tam kan örneklerinde EDTA'lı örneklere belirgin biçimde azalırken; ES 0 gün örneklerinde tam kan örneklerine göre artış göstermiştir (Şekil-3a, 3c, 3e). Bu artış daha çok CD3⁺CD4⁺ hücrelerde görülmüştür (Şekil-3b, 3d, 3f). Bağışçılardan bir tanesinde T hücre canlılığı %20'nin altına düştüğü için ES 7 gün örneklerinden itibaren sadece iki bağışçı için proliferasyon testi çalışılmıştır. Bu bağışçı örneklerinden bir tanesinde 7 gün örneğinde, diğerinde 21 gün örneğinde

proliferasyon tam anlamıyla baskılanmıştır. Bağışçılar arasında T hücrelerin proliferatif kapasitesi açısından belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Bir bağışçıya ait lenfositlerin proliferasyon becerisi hemen tüm örneklerde EDTA'lı 0 saat örneğine göre artış gösterirken; diğer iki bağışçının hücreleri çoğu örnekte bu düzeyin altında kalmıştır (Şekil-3b, 3d, 3f). Proliferasyon analizlerinde istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.



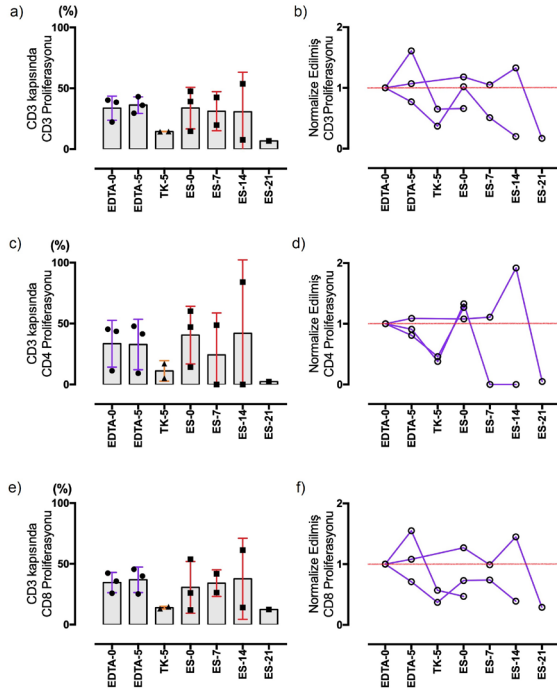
Şekil 2:

T hücrelerin canlılık düzeyleri. (a) CD3+hücrelerin canlılık düzeyleri, (b) CD3+hücrelerin normalize edilmiş canlılık düzeyleri, (c) CD3+CD4+hücrelerin canlılık düzeyleri, (d) CD3+CD4+hücrelerin normalize edilmiş canlılık düzeyleri, (e) CD3+CD8+hücrelerin canlılık düzeyleri, (f) CD3+CD8+hücrelerin normalize edilmiş canlılık düzeyleri. TK: Tam Kan, ES: Eritrosit Süspansiyonu.

CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ve CD3⁺CD8⁺ lenfositlerin aktivasyon belirteci ekspresyon düzeyleri 0 ve 5 saat EDTA'lı tüplerde, 5 saat tam kan örneğinde ve 0 gün ES örneğinde belirlenebilmiştir. Tüm örneklerdeki CD25, CD69 ve CD154 düzeyleri 0 saate göre 16 ve 72 saat kültürlerinde artış göstermiştir (Şekil-4a-f). Sadece tam kan örneğinin 16 saatlik kültüründe CD154 düzeyinde azalma saptanmıştır (Şekil-4e). Örneklerin büyük bölümünde CD25 ve CD154 düzeyleri 16 saate göre 72 saat kültürlerinde artarken, CD69 düzeyleri 0 saat EDTA'lı örnek dışında kalan örneklerde 72 saat kültürlerinde azalma göstermiştir (Şekil-4d). Normalize edilmiş sonuçlara göre analiz yapıldığında aktivasyon belirteci düzeylerinin 0 saat

T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu

örneklerine göre 16 ve 72 saatlik kültürlerde düzeylerini artırdığı belirlenmiştir (Şekil-4b, 4d, 4f). Ancak bir bağışçının hücrelerinin EDTA'lı 5 saat örneğinin 72 saatlik kültürü dışında 0 saatlere göre tüm örneklerde, CD154 düzeyini yitirdiği gözlenmiştir (Şekil-4f). İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

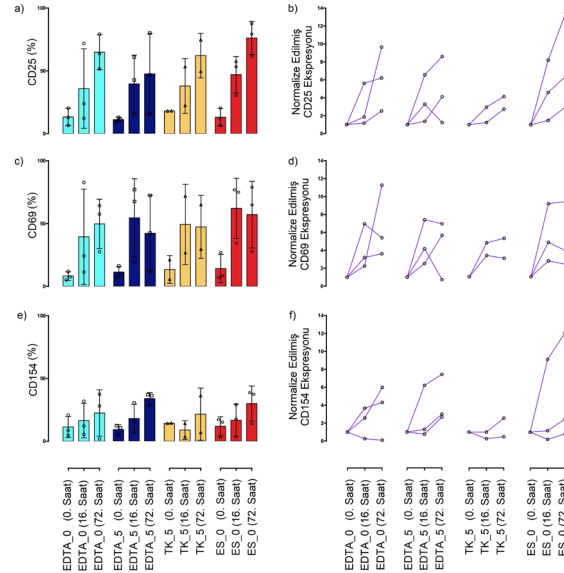


Şekil 3:

T hücrelerin proliferasyon düzeyleri. (a) CD3+ hücrelerin proliferasyon düzeyleri, (b) CD3+ hücrelerin normalize edilmiş proliferasyon düzeyleri, (c) CD3+CD4+ hücrelerin proliferasyon düzeyleri, (d) CD3+CD4+ hücrelerin normalize edilmiş proliferasyon düzeyleri, (e) CD3+CD8+ hücrelerin proliferasyon düzeyleri, (f) CD3+CD8+ hücrelerin normalize edilmiş proliferasyon düzeyleri. TK: Tam Kan, ES: Eritrosit Süspansiyonu.

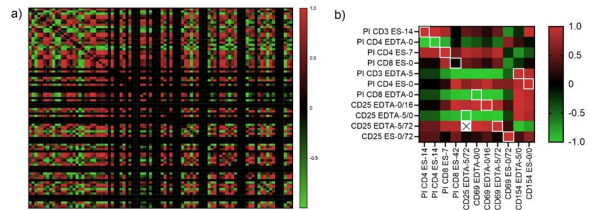
ES 14 gün örneklerinde CD3⁺ ve CD4⁺ hücrelerin ($p=0,020$), ES 7 gün örneklerinde CD4⁺ ve CD8⁺ hücrelerin ($p=0,003$), ES 0 ve 42 gün örneklerinde CD8⁺ hücrelerin ($p=0,035$) canlılık düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil-5b). CD25 ile CD69 arasında üç farklı örnekte pozitif korelasyon bulunmuştur. EDTA 0 saat örneğinin 16 saatlik kültüründe ($p=0,009$), EDTA 5 saat örneğinin 72 saatlik kültüründe ($p=0,019$) ve ES 0 gün örneğinin 72 saatlik kültüründe ($p=0,030$) bu iki belirteç arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil-5b). Ayrıca EDTA 0 saat ve ES 14 gün örneklerinde CD4⁺ hücrelerin ($p=0,012$) canlılık düzeyleri arasında; EDTA 0 saat örneklerinde CD8⁺ hücrelerin canlılık

düzeyleri ile CD69 düzeyleri arasında ($p=0,022$) ve EDTA 5 saat örneğinin 0 ve 72 saatlik kültürlerinde CD25 düzeyleri arasında ($p=0,036$) negatif korelasyon belirlenmiştir (Şekil-5b).



Şekil 4:

T hücrelerin aktivasyon belirteci düzeyleri. (a) CD25 ekspresyon düzeyleri, (b) Normalize edilmiş CD25 ekspresyon düzeyleri, (c) CD69 ekspresyon düzeyleri, (d) Normalize edilmiş CD69 ekspresyon düzeyleri, (e) CD154 ekspresyon düzeyleri, (f) Normalize edilmiş CD154 ekspresyon düzeyleri. TK: Tam Kan, ES: Eritrosit Süspansiyonu.



Şekil 5:

Multi-korelasyon analizi sonuçları. (a) Tüm verinin birbirine korelasyon analizi sonuç grafiği, (b) Birbiri ile ilişkili olabilecek parametrelerin korelasyon analizi sonuç grafiği. İlişkilendirilen parametrelere ait sonuçlar beyaz kare ile CD25 EDTA-5/72 örnekleri arasında analiz yapılamadığı için sonuç kutucuğu [X] ile işaretlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Bu güne kadar merkezimizde yürütülen TRIM ile ilişkili çeşitli çalışmaların ilkinde AKT sonrası alıcıda meydana geldiği düşünülen bazı immünolojik değişikliklerin kan bileşeni içinde başlayıp

başlamadığı incelenmiştir. Bu çalışmada ES içinde kalan CD4⁺ T hücrelerin IFN- γ salgılayanlarının depolama sürecinde düzeylerini kaybettiği, IL-4 ve IL-5 salgılayanların düzeylerinin arttığı belirlenmiştir²¹. Bu sonuç AKT alıcısında meydana geldiği düşünülen Th2 polarizasyonu ile uyumlu bir sonuç olmuştur¹⁰. Bir diğer çalışmamızda ES içindeki CD4⁺ ve CD8⁺ hücre sayılarına ve CD4⁺/CD8⁺ oranına odaklanılmıştır²². Bu çalışmamızda da ES içindeki CD4⁺ ve CD8⁺ hücre sayılarının depolama sürecinde azaldığı, ama CD4⁺/CD8⁺ oranının ise artış gösterdiği saptanmıştır. CD4⁺ ve CD8⁺ hücre sayılarındaki azalma AKT sonrası alıcılarda saptanan azalma ile uyumlu olsa da, CD4⁺/CD8⁺ oranında zıt bir sonuca ulaşılmıştır¹². Bu iki çalışma depolama koşulları ve süresinin etkisini önce ES içinde göstermeye başladığını düşündürmüştür. Bu nedenle, bu çalışmada AKT alıcısında geliştiği varsayılan T lenfositlerin proliferasyon becerilerindeki baskılanmanın¹⁵ ES içinde başlayıp başlamadığı araştırılmıştır. Aynı zamanda T lenfositlerin canlılık ve aktivasyon düzeyleri de incelenmiştir.

Çalışmamızda ES içindeki lenfositlerin canlılıklarını 42. depolama gününde neredeyse tamamen kaybettikleri saptanmıştır (Şekil-2). Kan bağışçısındaki canlılık düzeyine göre (EDTA-0) diğer günlerde küçük dalgalanmalar saptansa da, 42. günde saptanan azalma dramatiktir. Sağlıklı kişilerden alınmış kanlardan izole edilmiş ve soğukta (+4°C) bekletilmiş MNH'ler içindeki T hücre canlılığının saatler ve günler içinde azaldığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir^{23,24}. Çalışmamızda bu etkinin baskın olarak 42 gün sonra görülmesi ES içindeki ek solüsyonun (SAG-M) koruyucu etkisi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda bağışçılar arasında da belirgin farklılıklar saptanmıştır. Altıncı dekattaki bağışçının hücreleri bağışçının dolaşımından ayrıldıktan sonra kararlı biçimde canlılıklarını yitirirken, diğer iki bağışçının hücreleri belirgin canlılık kayıplarını 21. günden sonra yaşamıştır (Şekil-2b, 2d, 2f). Bu da hücre canlılığı ile bağışçı yaşı arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ES içindeki lenfositlerin proliferasyon becerilerini 21. depolama gününde kaybettikleri saptanmıştır (Şekil-3). İlk olarak tam kan örneklerinde belirgin bir baskılanma saptanmıştır. Sıfırıncı gün ES örneklerinde proliferasyon yeteneği büyük ölçüde geri kazanılsa da 21 gün sonunda tamamen yok olmuştur. Soğuğa daha duyarlı hücrelerin tam kan santrifügasyonu sırasında en başta ölmesinin bu sonucun nedeni olduğu düşünülmüştür. Bu sonuç santrifügasyon sonrası canlı kalan hücrelerin kısa bir süreliğine proliferasyon olabildikleri, ama depolama koşul ve süresinin etkisiyle bu özelliklerini kaybetme eğiliminde oldukları şeklinde yorumlanmıştır. Bağışçılar arasında proliferasyon açısından da farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir (Şekil-3b, 3d, 3f).

Altıncı dekattaki bağışçının hücreleri ES'lerin 0. gün örneklerinde proliferasyon yeteneğini kaybederken, diğer iki bağışçıda baskılanma 14 ve 21 depolama günlerinde gerçekleşmiştir. ES'lerde saptadığımız bu baskılanmanın çeşitli nedenleri olabilir. Apoptoza uğrayan nötrofillerden açığa çıkan ekstraselüler veziküllerin (EV) T hücre proliferasyonunu baskıladığı bilinmektedir²⁵. ES içinde ilk depolama günlerinde apoptoza giden nötrofillerden açığa çıkan EV'lerin rolü olabilir. Kan bileşeni süpernatantının TGF- β aracılığıyla T hücre proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir²⁶. Ürün süpernatantı kendi T hücrelerini de baskılıyor olabilir. Uzun süre depolanmış eritrositlerin CD4, CD8 proliferasyonunu baskıladığı, baskılanmanın taze ve depolanmamış eritrositler ile görülmediği bildirilmiştir¹⁵. Eritrositlerin temas aracılı olarak T hücre proliferasyonunu ve mitojenlere yanıtını baskıladığı farklı iki çalışma ile gösterilmiştir^{27,28}. Ürün içindeki baskılanmanın nedeni bağışçının kendi eritrositleri de olabilir çünkü temas aracılı baskılama otolog eritrositlerle de meydana gelmiştir²⁸. Baskılayıcı fenotipin depolama sürecinde kazanıldığı, baskılanmanın eritrosit dozuna ve depolama süresine bağlı olarak arttığı bildirilmiştir²⁸. Ek olarak kan bileşeni içindeki T lenfositlerinin mixed lymphocyte reactivity (MLR) becerisini 4°C'da, 4 günde geri dönüşsüz şekilde kaybettiği gösterilmiştir²⁹. Bulgularımız ve bu çalışmaların sonuçları, AKT sonrası alıcıda T lenfosit proliferasyonunun baskılanmasına, neden olan faktörlerin etkilerini önce ES içerisinde gösterdiğini düşündürmektedir. ES içine başlayan, canlılık ve proliferasyon yeteneği kaybı, allojeneik T lenfositlerin ya TRIM gelişimine katılmadıklarını ya da taze olanların bu etkide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle TRIM gelişiminde daha çok kan bileşeni içindeki diğer faktörlerin rol oynadığını düşünmek mümkündür. T lenfositler üzerindeki baskılayıcı bu etkiyi meydana getirebilecek süpernatanda biriken BYD-İM'ler, EV'ler, çözünür peptitler ve eritrositler gibi faktörler aynı etkiyi AKT sonrası hastada da oluşturabilirler. Özellikle eritrositlerin depolama sürecinde kazandığı baskılayıcı özellik, uzun süre depolanmış ES'lerle TRIM arasındaki ilişkisinin nedenlerinden olabilir³⁰⁻³³.

Aktivasyon belirteci düzeyleri (CD25, CD69, CD154) EDTA-0, EDTA-5, TK-5 ve ES-0 örneklerinde sıfırıncı saatlere göre 16 ve 72 saatlerde artış göstermiştir. Bu sonuç T hücrelerin kan torbası içindeki eritrositlerin baskılayıcı etkisinden kurtulduklarında aktive olabildiklerini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada CD4⁺ T hücrelerin uyarıldıklarında CD25 ve CD69 ekspresyonlarının arttığı; aynı T hücrelerin eritrositlerle eş-kültürü yapıldığında aynı aktivasyon belirteci düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir³⁴. Bu sonuca T hücrelerle eritrositlerin doğrudan temaslarının yol açtığı

T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu

gösterilmiş ve baskılamanın reaktif oksijen ürünlerinin düzeyiyle (reactive oxygen species; ROS) ilişkili olduğu bildirilmiştir³⁴. Çalışmamızda saptanan sonuçlar da bu durumla ilişkili olabilir. EDTA-0, EDTA-5, TK-5 ve ES-0 örnekleri içinde eritrositlerle temas halinde olan T hücrelerin sıfırıncı saat aktivasyon belirteci düzeylerinin düşük olması ve MNH kültür ortamında uyarıldıktan sonraki 16 ve 72 saatlerde düzeylerinin artış eğilimi göstermesi eritrositlerin baskılayıcı özelliklerinin sonucu olabilir. Ayrıca korelasyon analizi sonucunda CD25 ile CD69 ekspresyonunun paralellik gösterdiği, CD154 ekspresyonu ile korelasyonlarının olmadığı görülmüştür. CD154 ekspresyon artışlarının 0 saatlere göre 16 ve 72 saatlerde CD25 ve CD69'daki kadar olmaması da eritrosit temasından sonra uyarıma diğerleri kadar iyi yanıt vermediğini düşündürmüştür.

Bunlara ek olarak sonuçlarımız yaş faktörünün de TRIM gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Hücre canlılığı, proliferasyon becerisi ve aktive olma kapasitesi açısından altıncı dekattaki bağışçı ile diğer iki bağışçı arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmiştir. Bağışçı yaşı kadar, AKT alıcısının yaşı da bunda etkili olabilir. Ancak bu görüşü tartışabilmek için yeterli sayıda bağışçı ve alıcı ile yapılacak çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak ES depolama süresi ve koşullarının etkisiyle ürün içindeki T lenfositlerin canlılığı ve proliferasyon becerileri azalmaktadır. Bu da allojenik T lenfositlerin TRIM gelişimiyle ilişkilerinin düşük olasılıklı olduğunu düşündürmektedir. T lenfosit aktivasyon kapasitelerinin eritrositlerden uzaklaşınca artmış göstermesi TRIM-eritrosit ilişkisinin daha iyi değerlendirilmesi gerektiğinin işareti olabilir. Ek olarak TRIM çalışmalarında örneklem gruplarının donör ve hasta yaşı gibi demografik parametreleri de değerlendirecek şekilde yapılandırılmasında yarar vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 08.11.2022
Karar No: 2022-16/70

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973;5(1):253-9.

- Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2(8242):363.
- Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985;1(8435):941-3.
- Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner IJ. Multiple blood transfusions reduce the recurrence rate of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989;32(9):749-53.
- Sloand E, Kumar P, Klein HG, Merritt S, Sacher R. Transfusion of blood components to persons infected with human immunodeficiency virus type 1: relationship to opportunistic infection. *Transfusion* 1994;34(1):48-53.
- Chang H, Hall GA, Geerts WH, et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang* 2000;78(1):13-8.
- Kneyber MCJ, Hersi MI, Twisk JWR, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med* 2007;33(8):1414-22.
- Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010;50(9):1902-13.
- Kneyber MCJ, Grotenhuis F, Berger RFM, et al. Transfusion of leukocyte-depleted RBCs is independently associated with increased morbidity after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(3):298-305.
- Zhu X, Yu B, You P, et al. Ubiquitin released in the plasma of whole blood during storage promotes mRNA expression of Th2 cytokines and Th2-inducing transcription factors. *Transfus Apher Sci* 2012;47(3):305-11.
- Baumgartner JM, Silliman CC, Moore EE, Banerjee A, McCarter MD. Stored red blood cell transfusion induces regulatory T cells. *J Am Coll Surg* 2009;208(1):110-9.
- Chen G, Zhang F jiang, Gong M, Yan M. Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8(8):560-5.
- Ghio M, Contini P, Negrini S, et al. Down regulation of human natural killer cell-mediated cytotoxicity induced by blood transfusion: role of transforming growth factor-β(1), soluble Fas ligand, and soluble Class I human leukocyte antigen. *Transfusion* 2011;51(7):1567-73.
- Muszynski JA, Bale J, Nateri J, et al. Supernatants from stored red blood cell (RBC) units, but not RBC-derived microvesicles, suppress monocyte function in vitro. *Transfusion* 2015;55(8):1937-45.
- Long K, Meier C, Ward M, et al. Immunologic profiles of red blood cells using in vitro models of transfusion. *J Surg Res* 2013;184(1):567-71.
- Bal SH, Oral HB. Transfusion-related immunomodulation. *Turkish J Immunol* 2016;4(3):37-46.
- Nascimento JEA do, Zampieri-Filho JP, Bordin JO. Implications of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43(1):58-64.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev* 2007;21(6):327-48.
- Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, et al. Longer RBC Storage Duration Is Associated With Increased Postoperative Infections in Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(3):227-35.
- Rodieck W, Hallensleben M, Robert J, et al. Impact of perioperative blood transfusions on postoperative renal function and survival after resection of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):100.

21. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, et al. Effect of storage period of red blood cell suspensions on helper T-cell subpopulations. *Blood Transfus* 2018;16(3):262–72.
22. Bal SH, Kumaş LT, Heper Y, et al. Impact of Storage Period on CD4 + /CD8 + T Lymphocyte Ratio in Erythrocyte Suspensions Eritrosit Süspansiyonlarında Depolanma Sürecinin CD4 + /CD8 + T Lenfositleri Oranı Üzerine Etkisi. *Turk J Immunol* 2020;8(2):44–9.
23. Belloni P, Meschini R, Palitti F. Effects of storage conditions of human whole blood on the viability of lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 2008;84(7):613–9.
24. Jerram A, Guy TV, Beutler L, et al. Effects of storage time and temperature on highly multiparametric flow analysis of peripheral blood samples; implications for clinical trial samples. *Biosci Rep* 2021;41(2).
25. Shen G, Krienke S, Schiller P, et al. Microvesicles released by apoptotic human neutrophils suppress proliferation and IL-2/IL-2 receptor expression of resting T helper cells. *Eur J Immunol* 2017;47(5):900–10.
26. Hodge GL, Hodge SJ, Nairn J, et al. Poststorage leuko-depleted plasma inhibits T-cell proliferation and Th1 response in vitro: characterization of TGFbeta-1 as an important immunomodulatory component in stored blood. *Transplantation* 2005;80(1):95–101.
27. Bernard A, Meier C, Ward M, et al. Packed red blood cells suppress T-cell proliferation through a process involving cell-cell contact. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 2010;69(2):320–7.
28. Long K, Meier C, Bernard A, et al. T-cell suppression by red blood cells is dependent on intact cells and is a consequence of blood bank processing. *Transfusion* 2014;54(5):1340–7.
29. Chang H, Voralia M, Meenakshi B, Sher GD, Branch DR. Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood. *Br J Haematol* 2000;111(1):146–56.
30. Goel R, Johnson DJ, Scott AV, et al. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion* 2016;56(7):1690–8.
31. Rapido F, Brittenham GM, Bandyopadhyay S, et al. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. *J Clin Invest* 2017;127(1):375–82.
32. Atzil S, Arad M, Glasner A, et al. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology* 2008;109(6):989–97.
33. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood* 2010;115(21):4284–92.
34. Gerner MC, Bileck A, Janker L, et al. Packed red blood cells inhibit T-cell activation via ROS-dependent signaling pathways. *J Biol Chem* 2021;296:100487.

Hiperemesis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Eş Desteği Algısı ile Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişki*

Ebru KÜÇÜK¹, Büşra CESUR²

¹ Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale.

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Sivas.

ÖZET

Gebeliğin ilk trimesterinde en çok hastane yatışlarına sebep olan sağlık sorunlarından biri hiperemesis gravidarumdur (HG). Çalışmamızın amacı HG tanısı alan gebelerin eş desteği algısı ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Araştırma tanımlayıcı nitelikte yapılmış olup, 23.12.2019- 24.04.2020 tarihleri arasında Sivas Numune Hastanesi, Kadın Doğum Polikliniğe başvuran HG tanısı alan rastgele örneklem dağılımı ile 278 gebeye uygulanmıştır. Verilerin toplanmasında, kişisel bilgi formu, Beck anksiyete ölçeği (BAÖ), Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ve Eş desteği ölçeği (EDÖ) kullanılıp yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Araştırmaya katılan gebelerin yaş ortalaması 27.52±5.04 olup, %81.7'sinin gebelikte bulantı-kusma ile baş edemediği, %89.2'sinin gebelikte eşinden destek aldığı belirlendi. Gebelerin EDÖ puan ortalaması 60.33±11.26 olup gebelikte eş destek algılarının çok iyi düzeyde olduğu; EDÖ toplam puan ortalaması ile BAÖ ($r=-0.168$; $p=0.05$), ve BDÖ toplam puan ortalaması ($r=-0.123$; $p=0.41$) arasında negatif yönde, zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunduğu yani eş destek algısı yükseldikçe anksiyete ve depresyon düzeyinin azaldığı belirlendi. Gebelerin eş destek algısının anksiyete ve depresyon puanları üzerine anlamlı etkisi olduğu; eş destek algısının gebelerin yaşadığı anksiyete ve depresyonun %3.1'ini etkilediği belirlendi ($p<0.05$). Sonuç olarak HG tanısı alan gebelerde eş desteği algısı yükseldikçe anksiyete ve depresyon düzeyleri azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis Gravidarum. Eş desteği. Anksiyete. Depresyon.

The Relationship Between The Perceptions Of Spousal Support And Anxiety And Depression Levels Of Pregnant Women Diagnosed With Hyperemesis Gravidarum

ABSTRACT

Hyperemesis gravidarum is one of the health problems that mostly cause hospitalization during the first trimester of pregnancy. Our study was conducted to investigate the relationship between the perceptions of spousal support and anxiety and depression levels of pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum. The study was descriptive and applied to 278 pregnant women with a random sample distribution who were diagnosed with HG and applied to Sivas Numune Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic between 23.12.2019 and 24.04.2020. The data were collected by face-to-face interview using a personal information form, Beck anxiety scale (BAS), Beck depression scale (BDS) and partner support scale (SSS). The average age of the pregnant women participating in the study was 27.52 ± 5.04, and 81.7% of them could not cope with nausea and vomiting during pregnancy, and 89.2% of them received support from their spouses during pregnancy. The mean score of the SSS of pregnant women was 60.33±11.26, and it was determined that their perceptions of spousal support during pregnancy were very good and that there was a negative and weakly meaningful relationship between the mean total score of the SSS and the mean total score of the BAS ($r=-0.168$; $p=0.05$) and the BDS ($r=-0.123$; $p=0.41$), in other words, anxiety and depression levels decreased as the perception of spousal support increased. It was determined that spousal support perception of pregnant women had a significant effect on anxiety and depression scores; the perception of spousal support affected 3.1% of the anxiety and depression experienced by pregnant women ($p < 0.05$). Conclusion as the perception of partner support increases in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum, their anxiety and depression levels decrease.

Keywords: Hyperemesis gravidarum. spousal support. Anxiety. Depression.

Geliş Tarihi: 20.Nisan.2023

Kabul Tarihi: 24.Ağustos.2023

Uzman Ebe Ebru KÜÇÜK
Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi,
Çanakkale
Tel: 0541 424 12 33
E-posta: Ebruli12-33@hotmail.com

* 1. Uluslararası Anadolu Ebeler Derneği Kongresi'nde
(Online, 20-22 Kasım, 2020) Özet Bildiri olarak
sunulmuştur. 2020

Yazarların ORCID Bilgileri:
Ebru KÜÇÜK: 0000-0001-9702-7880
Büşra CESUR: 0000-0002-2813-7733

Hiperemesis gravidarum (HG), gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın en şiddetli hali olup, genellikle sabah saatlerinde görüldüğü için 'sabah kusması' olarak adlandırılmakta, inatçı kusmalar ile devam eden, beslenme bozukluklarına bağlı kilo kaybı, sıvı elektrolit, asit- baz denge bozuklukları ve ileri derecede ketonuri varlığı ile karakterize bir süreci ifade etmektedir¹⁻⁴.HG' ye bağlı semptomlar gebeliğin 4-6. haftaları arasında başlayıp, 8-12. haftalar arasında pik yapmakta ve yaklaşık 16-20. haftalarda şiddeti giderek azalmaktadır⁵⁻⁷. Gebelik döneminde HG'ü etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu faktörler arasında, genellikle hormonal uyarılar, hCG seviyesinde artış, gastrointestinal sistem hastalıkları, fizyolojik yatkınlık ve psikolojik nedenlerin etkisi olduğu düşünülmektedir⁸.

Bulantı kusma günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalara, yalnızlık, suçluluk duygusuna, huzursuzluk ve öfke nedeniyle psikososyal stres gibi psikolojik semptomlara neden olabilmektedir⁹⁻¹². Böyle bir süreçte gebenin fizyolojik, psikolojik, sosyo-demografik algılarında değişimlerin olması ve bu durumlar ile nasıl başedeceğini bilmemesi, gebenin mutsuzluk, hayal kırıklıkları ve en önemlisi anksiyete, depresyon yaşamasına sebep olabilmektedir¹²⁻¹⁴.

Anksiyete (kaygı); kişinin kendini tehdit altında hissettiği çeşitli durumlarda ortaya çıkan sıkıntı ve endişe duygularıyla birlikte bazı bedensel cevapların oluştuğu bir durum olup strese verilen cevap olarak tanımlanmaktadır¹². Depresyon ise duygu durum bozukluğu olarak bilinmektedir. Anksiyete ve depresyon, genellikle bulantı -kusma da görülen belirtiler olarak gösterilmiş olsa da aslında bulantı kusma artışının anksiyete ve depresyon seviyesini olumsuz etkilediği belirtilmiştir^{11,15,16}.

Kadının gebelik sürecinde meydana gelen psikolojik değişimler, sosyal destek sağlayacak kişilere (eşi, ailesi, arkadaşları) ve önerilerine ihtiyacını artırmaktadır¹¹. Özellikle eş desteği, gebenin anneliğe uyumunu güçlendirmektedir^{5,17-19}. Bu konuda genellikle bulantı kusma sıklığı, tedavisi, baş etme yöntemleri, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile yapılan çalışmalara odaklanılmış ancak eş desteği algısı ile anksiyete, depresyon ilişkisini inceleyen çalışmalara pek rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda HG tanısı alan gebelerde eş destek algısı ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örneklem seçimi ve prosedür

Araştırma tanımlayıcı olup, 23.12.2019- 24.04.2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran HG tanısı olan gebelere uygulandı. Araştırmada örneklem seçimi

yapılmayıp belirtilen tarihlerde kriterlere uyan (okuma yazma bilen,19-45 yaş aralığında olan, tekil veya çoğul gebelik yaşayan, riskli gebelik tanısı almamış, sistemik bir hastalığı olmayan, eşi ile birlikte yaşayan) ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan gebeler dahil edildi. Çalışma protokolü, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu biriminden onay alındı (Karar No:2019-12/47). Çalışmanın yürütüldüğü kurumdan yazılı izin alındı. HG tanısı alan gebelere çalışmanın amacı açıklandı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin onamları alındıktan sonra araştırma yüz yüze gerçekleştirildi. Toplanan bilgilerin gizli kalacağı, kendilerinden kimlik bilgilerinin istenmediği ve gönüllülüğün esas alındığı belirtildi. Araştırma Helsinki Deklarasyonu'na göre yapıldı. Kullanılan ölçüklerin izinleri alındı. Çalışmaya katılmak isteyen gönüllüler ile araştırmanın amacı açıklandıktan sonra bilgilendirilmiş onam alındı. Formlar araştırma kriterlerine uyan gebeler ile yüz yüze görüşülerek 20-25 dakika içinde tek oturumda toplandı.

Uygulanan Form ve Ölçekler

Verilerin toplanmasında kişisel bilgi formu, Beck anksiyete ölçeği(BAÖ), Beck depresyon ölçeği(BDÖ), Eş desteği ölçeği(EDÖ) kullanıldı.

Kişisel Bilgi Formu: HG tanısı almış gebelerin tanıtıcı özelliklerinin sorgulandığı bu formda demografik özellikler (yaş, aile tipi, eğitim durumu, çalışma durumu vb.) obstetrik öykülerine yönelik (doğum sayısı, gebelik deneyimi, düşük/ölü doğum, isteyerek/planlı gebelik, gebelikte alınan kilo vb.) bulantı kusmaya yönelik 35 soru bulunmaktadır.

Beck depresyon ölçeği (BDÖ):

Aron T. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilip, karakteristik tutum ve depresyon belirtilerini ölçen 21 maddelik bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Dört maddelik cümle gruplarında alınmış olan sayılar toplanır ve alınan toplam puan belirlenmiş olur. Puan aralıkları; 0-9: Normal düzeyi,10-18: Hafif düzeyde, 19-29: Orta düzeyde,30-63: Şiddetli depresyon belirtisini gösterip bu dağılıma göre puanlar hesaplanır²⁰.Cronbach Alfa katsayısı 0.86 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, Cronbach Alfa 0.968 olarak hesaplanmıştır.

Beck anksiyete ölçeği (BAÖ):

Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiş ve yaşanan anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmek amaçlanmıştır. Türkiye'de geçerlilik güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşları tarafından 1998 yılında gerçekleştirilmiştir. Ölçek 21 maddeden ve subjektif kaygı ve somatik semptom olarak iki alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. Ölçekten alınan toplam puan bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir. 0-7 puan – minimal,8-15 puan – hafif,16-25 puan –orta, 26-63 puan - şiddetli düzeyde

Hiperemesis Gravidarum Tanılı Gebelerde Eş Desteği

anksiyete yaşandığını göstermektedir. Ölçeğin cronbach alpha güvenilirlik katsayısı 0.93, güvenilirlik katsayısı r:45, r:72 olarak belirtilmiştir²¹. Çalışmamızda, Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.937 olarak hesaplandı.

Eş destek ölçeği (EDÖ):

Yıldırım (2004) tarafından evli bireylerin birbirlerini nasıl algıladıklarını değerlendirmek amacı ile geliştirilen bir ölçektir. Ölçek 27 maddeden oluşup, maddelere verilen cevaplar “Bana Uygun”, “Bana Kısmen Uygun”, “Bana Uygun Değil” seçeneklerinden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 27 ile 81 arasında değişmektedir. Ölçekten yüksek puan alan bireyin eşinden daha fazla destek aldığı hissettiği, düşük puan alan bireyin ise eşinden daha düşük destek aldığı hissettiği anlamına gelmektedir. Ölçeğin 4 faktörlü alt boyutları mevcuttur. Bunlar; duygusal, maddi yardım ve bilgi, takdir etme ve sosyal ilgi desteğidir²². İlk teste Cronbach Alfa katsayısı 0.95 olarak belirlenip, ikinci olarak ise, test-tekrar test yöntemi ile dört hafta ara ile 165 evli bireye ölçek iki kez uygulanmış ve böylece test tekrar test güvenilirlik katsayısı hesaplanmıştır (r= .89). Elde edilen güvenilirlik katsayıları ölçeğin eşlerin birbirlerinden aldıkları desteği ölçmek amacıyla güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir. Araştırmamızda, güvenilirlik katsayısı Cronbach Alfa 0.946 olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistik değerlendirilmesinde SPSS (ver:23.0) programı kullanılıp, HG tanısı almış, araştırmamıza gönüllü katılan gebelerin bazı sosyo-demografik, obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özelliklerinin analizinde tanımlayıcı istatistik testleri kullanılarak sayı, yüzdelik dağılımı, ortalama, aralık, standart sapma ile maksimum ve minimum değerler belirlendi. Verilerin normal dağılımında olup olmadığı Kolmogorov-Smirrow(K-S) testi ile belirlendi. Araştırmada, ölçeklerin ve alt boyutlarının puan ortalaması, standart sapması, maksimum ve minimum değerleri hesaplandı. Güvenirlik analizi ile ölçeklerin Cronbach alpha katsayısı hesaplandı. Araştırmada, bağımsız gruplarda ortalamalar arasında farklılık olup olmadığının karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyan verilerde iki grup için t testi, ikiden fazla grup için ANOVA analizi; normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal Wallis H tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. Varyans analizinde gruplar arası fark Tukey Post Hoc testi ve Tamhane's2 testi ile incelendi. Araştırmada değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için normal dağılıma uyan değişkenlerde Pearson Korelasyon Katsayısı analizi uygulandı. Hiperemesis gravidarum tanısı alan gebelerde eş destek algısının anksiyete ve depresyon düzeyi üzerinde etkisi olup olmadığının belirlenmesinde Lineer Regresyon analizi kullanıldı. Verilerin

değerlendirilmesinde anlamlılık düzeyi p<0.05 kabul edildi.

Bulgular

Tablo I'de araştırmaya katılan gebelerin bazı sosyo-demografik özellikleri verilmiştir. Araştırmaya katılan gebeler; ortalama 27.52±5.04 yaşında, %53.2'si 24-29 yaş arasında, %56.5'i lise mezunu, %56.1'nin eşi lise mezunu, %68'i çalışmayan, %80.6'sı çekirdek ailede yaşayan, %80.9'u sosyal güvenceye sahip, %68'i geliri gidere eşit ve %51.8'i şehir merkezinde yaşamaktaydı (Tablo I).

Tablo I. Gebelerin bazı sosyo-demografik özellikleri (S=278)

Özellikler	n	%
Yaş [Ort. ±SS (min- maks)]= [27.52±5.04 (18-42) yaş]		
18-23 yaş	58	20.9
24-29 yaş	148	53.2
30 yaş ve üzeri	72	25.9
Eğitim düzeyi		
İlköğretim	66	23.7
Lise	157	56.5
Üniversite	55	19.8
Eş eğitim düzeyi		
İlköğretim	17	6.1
Lise	156	56.1
Üniversite	105	37.8
Çalışma durumu		
Çalışıyor	89	32.0
Çalışmıyor	189	68.0
Aile tipi		
Çekirdek aile	224	80.6
Geniş aile	54	19.4
Sosyal güvence		
Var	225	80.9
Yok	53	19.1
Gelir düzeyi		
Gelir giderden fazla	32	11.5
Gelir gidere eşit	189	68.0
Gelir giderden az	57	20.5
Yaşadığı yer		
Şehir merkezi	144	51.8
İlçe merkezi	96	34.5
Köy/kasaba	38	13.7

Tablo II'de araştırmaya katılan gebelerin bazı obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özellikleri verilmiştir. Araştırmaya katılan gebelerin; %90.3'ü gebeliği istediği, %89.2'sinin gebelikte eşinden destek aldığı belirlendi. Gebelerin %82.7'sinin gebelik haftası 6-9 hafta arasında, %82.7'si 1-3 arası doğum yaptığı ve %78.1'i daha önce gebelikte düşük

öyküsünün bulunduğu belirlendi. Gebelerin gebelikte yaşadığı bulantı-kusmanın %99.3'ünde günlük işleri, %95.3'ünde eşi ile ilişkisini ve %96.4'ünde ise sosyal ilişkileri etkilediği saptandı. Gebelerin %81.7'sinin gebelikte bulantı-kusma ile baş edemediği belirlendi (Tablo II).

Tablo II. Gebelerin bazı obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özellikleri (S=278)

Özellikler	n	%
Gebelik isteme durumu		
Evet	251	90.3
Hayır	27	9.7
Gebelikte eş desteği alma durumu		
Evet	248	89.2
Hayır	30	10.8
Gebelik haftası		
2.-5. Hafta	3	1.1
6.-9. Hafta	230	82.7
10. hafta ve üzeri	45	16.2
Doğum sayısı		
1-3 doğum	230	82.7
4 ve üzeri doğum	48	17.3
Düşük öyküsü		
Var	217	78.1
Yok	61	21.9
Bulantı-kusmanın günlük işleri etkileme durumu		
Etkilendi	276	99.3
Etkilenmedi	2	0.7
Bulantı-kusmanın eş ilişkisini etkileme durumu		
Etkilendi	265	95.3
Etkilenmedi	13	4.7
Bulantı-kusmanın sosyal ilişkileri etkileme durumu		
Etkilendi	268	96.4
Etkilenmedi	10	3.6
Bulantı-kusma ile baş etme durumu		
Evet	51	18.3
Hayır	227	81.7

Tablo III'te araştırmaya katılan gebelerin bazı obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özellikleri ile EDÖ, BAÖ ve BDÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması verilmiştir.

Gebelerin obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özelliklerinde EDÖ toplam puan ortalaması arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) saptandı. BAÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$; Tablo III). Gebeliği istemeyen, gebelikte eşinden destek alamayan, 2-5 hafta arasında gebeliği olan, 4 ve üzeri doğum yapan ve bulantı-kusmanın günlük işlerini etkilediğini ifade eden gebelerin anksiyete düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu ($p<0.05$); ancak bulantı-kusma ile ilgili diğer bulgularda BAÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$; Tablo III).

Gebelerin, gebeliği isteme durumu, gebelik haftası ve yaptığı doğum sayısı ile BDÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo III. Gebelerin bazı obstetrik ve bulantı-kusma ile ilgili özellikleri ile EDÖ, BAÖ ve BDÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması

	EDÖ Toplam Ort.±SS	BAÖ Toplam Ort.±SS	BDÖ Toplam Ort.±SS
Gebelik isteme durumu			
Evet (n=251)	60.22±11.22	31.13±13.52	23.96±10.21
Hayır (n=27)	61.37±11.77	42.925±14.11	30.55±13.65
<i>Test değeri</i>	^a Z=-0.461	^a Z=-4.013	^a Z=-2.927
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.645	p=0.000*	p=0.000*
Gebelikte eş desteği alma durumu			
Evet (n=248)	60.20±11.12	31.60±13.85	24.79±10.88
Hayır (n=30)	61.46±12.46	37.86±14.19	22.96±9.50
<i>Test değeri</i>	^b t=-0.580	^b t=-2.332	^b t=0.882
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.562	p=0.020*	p=0.379
Gebelik haftası			
2.-5. Hafta (n=3)	66.00±15.58	38.33±10.21	12.33±1.15
6.-9. Hafta (n=230)	60.74±11.35	31.23±13.90	23.98±9.83
10. hafta ve üzeri (n=45)	57.86±10.34	37.22±13.76	28.57±13.95
<i>Test değeri</i>	^c KW=3.575	^c KW=9.938	^c KW=10.365
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.167	p=0.007*	p=0.006*
<i>Fark</i>		3>2**	3>1-2**
Doğum sayısı			
1-3 doğum (n=230)	60.03±11.18	30.86±13.36	23.46±9.67
4 ve üzeri doğum (n=48)	61.77±11.64	39.04±15.09	30.02±13.70
<i>Test değeri</i>	^b t=-0.969	^b t=-3.765	^b t=-3.151
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.333	p=0.000*	p=0.003*
Düşük öyküsü			
Var (n=217)	60.33±11.35	31.80±13.570	24.49±10.62
Yok (n=61)	60.34±10.99	33.96±15.430	24.96±11.25
<i>Test değeri</i>	^b t=-0.005	^b t=-1.065	^b t=-0.301
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.996	p=0.324	p=0.764
Bulantı-kusmanın günlük işlerini etkileme durumu			
Etkilendi (n=276)	60.27±11.26	32.40±13.95	24.61±10.77
Etkilenmedi (n=2)	68.50±9.19	14.50±7.77	22.00±2.82
<i>Test değeri</i>	^a Z=-1.135	^a Z=-1.996	^a Z=-0.155
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.256	p=0.046*	p=0.877
Bulantı-kusmanın eş ilişkilerini etkileme durumu			
Etkilendi (n=265)	60.44±11.28	32.66±13.91	24.67±10.87
Etkilenmedi (n=13)	58.23±10.99	32.21±16.17	23.00±7.60
<i>Test değeri</i>	^a Z=-0.705	^a Z=-0.076	^a Z=-0.239
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.481	p=0.939	p=0.811
Bulantı-kusmanın sosyal ilişkileri etkileme durumu			
Etkilendi (n=268)	60.23±11.16	32.28±13.91	24.69±10.79
Etkilenmedi (n=10)	63.00±13.96	32.20±16.94	22.00±9.27
<i>Test değeri</i>	^a Z=-0.650	^a Z=-0.162	^a Z=-1.070
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.515	p=0.871	p=0.285
Bulantı-kusma ile baş etme durumu			
Evet (n=51)	59.09±10.21	31.52±15.84	23.33±8.55
Hayır (n=227)	60.61±11.48	35.55±13.47	24.88±11.17
<i>Test değeri</i>	^b t=-0.870	^b t=1.663	^b t=-1.101
<i>Anlamlılık düzeyi</i>	p=0.385	p=0.101	p=0.274

^aMann-Whitney-U testi, ^bBağımsız gruplarda t testi, ^cKruskal Wallis H testi, * $p<0.05$, ** Tamhane's T2 Testi

Hipertansiyonlu Gebelerde Eş Desteği

Tablo IV'te araştırmaya katılan gebelerin eş destek algısının anksiyete ve depresyon puanları üzerine etkisini belirlemek üzere Lineer Regresyon Analizi uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre; araştırmaya katılan gebelerin eş destek algısının anksiyete ve depresyon puanları anlamlı etkisi olduğu; eş destek algısının gebelerin gebelikte yaşadığı anksiyete ve depresyonun %3.1'ini etkilediği belirlendi ($p<0.05$) (Tablo IV)

Tablo IV. Gebelerin eş destek algısının anksiyete ve depresyon puanları üzerine etkisi

Değişken	B	Standart Hata	Beta	t	P
Sabit	63.361	2.155		29.397	0.000
BAÖ toplam	-0.046	0.048	0.057	-1.953	0.032
BDÖ toplam	-0.018	0.063	0.175	-2.920	0.004
R=0.177 R ² =0.031 F _(2,275) =19.123 p=0.013					

Tablo V'te araştırmaya katılan gebelerin eş destek algısı ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişki verilmiştir. Gebelerin EDÖ toplam puan ortalaması ile BAÖ toplam puan ortalaması arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde ($r=-0.168$; $p=0.05$) anlamlı ilişki bulunduğu, eş destek algısının yükseldikçe anksiyete düzeyinin azaldığı belirlendi. Gebelerin EDÖ toplam puan ortalaması ile BDI toplam puan ortalaması arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde ($r=-0.123$; $p=0.41$) anlamlı ilişki bulunduğu, eş destek algısının yükseldikçe depresyon düzeyinin azaldığı belirlendi (Tablo V).

Tablo V. Gebelerin eş destek algısı ile anksiyete ve depresyon düzeyleri arasındaki ilişki

Özellikler	S	Eş Destek Ölçeği (EDÖ)	
		r ^a	P
Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	278	-0.168	0.005
Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	278	-0.123	0.041

^aPearson korelasyon analizi uygulanmıştır, * $p<0.05$.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma HG tanısı alan gebelerde eş desteği algısı yükseldikçe anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığını ortaya koymaktadır. Birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de ilk trimesterde en çok hastane yatışlarına sebep olan HG tanılı gebelerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin yüksek olduğu, HG'nin etyolojisinin nedenleri tam olarak bilinmeyip gebeliğin ilk döneminde zorlu bir süreç geçirdikleri çalışmalarla desteklenmiştir²³⁻²⁷.

Gebelerin yaşamış oldukları bulantı kusmanın günlük işlerini, eş ile ilişkilerini etki sıklıkları farklılık göstermekle birlikte etkilediği çalışmalarda belirtilmiştir¹¹⁻¹³. Bizim çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu olup gebelerin bazı sosyo-demografik ve bulantı-kusma ile özelliklerinde yaş ortalaması 27.52 ± 5.04 olup, %90.3'ü gebeliği istediğini, %81.7'sinin gebelikte bulantı-kusma ile baş edemediği belirlendi. Bulantı-kusmanın %99.3'ünde günlük işleri, %95.3'ünde eşi ile ilişkisini ve %96.4'ünde ise sosyal ilişkileri etkilediği saptandı.

HG'daki semptomların gebelikte meydana gelen fizyolojik değişimden kaynaklanan stresin psikolojik yansımalarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür²⁸. Gebeliğin birinci trimesterinde ambivilan duygu durumunun artışı anksiyeteye yol açıp bu da bilinç dışı çatışmalar sonucu meydana gelen durumların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir²⁴. Çalışmamızda gebelerin BAÖ'nden ortalama 32.28 ± 13.99 puan ile gebelikte yaşadıkları anksiyetenin şiddetli düzeyde (min-max:59.0) olduğu; BDÖ'nden ise ortalama 24.60 ± 10.74 puan alarak %64'ünün gebelikte orta düzeyde depresyon belirtileri gösterdikleri belirlenmiştir. Literatür çalışmaları da bu bulgularımızı destekler niteliktedir^{7,15,25,26}. HG'lu bir gebenin tedavisi üstlenildiğinde hastalığın psikolojik yönü de göz önüne alınarak etkin bir tedavi planlanmalıdır. HG'un psikolojik boyutuna ele alan çalışmalarda HG tanılı gebelerin anksiyete ve depresyon sıklığı normal gebelik süreci geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu kadınların yaşam kalitesini ciddi anlamda bozduğunu ve gebelerin HG tanısı aldıktan sonra psikiyatrik açıdan değerlendirilmesi gerektiği ve belirtilmiştir²⁷⁻²⁹.

Araştırmamıza katılan gebelerimizin bazı obstetrik ve bulantı- kusma ile ilgili özellikleri ile BAÖ toplam puan ortalaması arasında gebeliği isteme durumu, gebelikte eş desteği alma durumu, gebelik haftası, yaptığı doğum sayısı ve bulantı-kusmanın günlük işlerini etkileme durumu ile BAÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olduğu belirlenmiş olup literatür çalışmaları ile benzerlikler göstermiştir³⁰⁻³⁴.

Gebelerin düşük öyküsü, bulantı-kusmanın eş ilişkilerini etkileme durumu, bulantı-kusmanın sosyal ilişkileri etkileme durumu, bulantı-kusmayla başetme durumu ile BAÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olmadığı saptanmış olmakla birlikte literatür incelendiğinde benzer sonuçlara rastlanılmıştır^{28-29,34}.

Çalışmamızda gebelerin, gebeliği isteme durumu, gebelik haftası ve yaptığı doğum sayısı ile BDÖ toplam puan ortalaması arasında farkın anlamlı olduğu belirlenip ($p<0.05$), gebeliği istemeyen, 10. hafta ve üzeri gebeliği olan ile 4 ve üzeri doğum yapan gebelerin depresyon düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu ($p<0.05$);

literatür çalışmaları ile benzer bulgular göstermiştir^{28,34}. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere psikolojik sorunlar gebenin gebelik süresinde yaşam kalitesini etkilemektedir.

Gebelerimiz bu zorlu süreçte sosyal desteğe gereksinim duymaktadırlar. Sosyal desteğin (eş, anne, akraba, arkadaş) birçok tanımı olmasına rağmen bireyin ilişkide bulunduğu kişilerin sayısından çok, sıralarını paylaşabileceği, güven duyduğu ve kendisi açısından önemli biriyle kurduğu yakın bağ olarak ifade edilmektedir. Bu bağlamda eş desteği bu dönemin sağlıklı atlatılabilmesi için önemli bir rol oynamaktadır²². Nitekim Chou ve ark.(2006)' da yapmış oldukları çalışmada bulantı ve kusması olan gebelerin bu dönemde sosyal desteğe daha fazla ihtiyaç duydukları ve bu desteğin en önemli kaynağının eşler olduğunu belirtmişlerdir. Vırt ve arkadaşları en fazla sosyal desteğin eşten algılanan en az sosyal desteğin arkadaştan algılanan sosyal destek olduğunu ifade etmişlerdir²⁴. Özdamar ve ark. (2014)'de yaptıkları çalışmada da özel bir insan desteği alt boyut ortalaması en yüksek çıkmıştır²⁷. Literatürdeki diğer çalışmalarda bu bulguları destekler niteliktedir^{24,30-33}. Bizim çalışmamızda ise %89.2'sinin gebelikte eşinden destek aldığı belirlenip eş desteği ölçüğü ortalaması 60.33±11.26 puan ile gebelikte eş destek algılarının çok iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. Gebelerin EDÖ toplam puan ortalaması ile BAÖ toplam puan ortalaması arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde ($r=-0.168$; $p=0.05$) anlamlı ilişki bulunduğu, eş destek algısının yükseldikçe anksiyete düzeyinin azaldığı ve gebelerin EDÖ toplam puan ortalaması ile BDÖ toplam puan ortalaması arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde ($r=-0.123$; $p=0.41$) anlamlı ilişki bulunduğu, eş destek algısının yükseldikçe depresyon düzeyinin azaldığı belirlendi. Eş desteğinin anksiyete ve depresyon düzeylerinde önemli nitelikte olduğu görülmüş fakat literatürde eş destek algısı ile ilgili benzer çalışmaya rastlanılmamıştır. Gebelik sürecinde fizyolojik durumunun yanı sıra sosyal desteğinin ve özellikle eş desteğinin artırılması gerekmektedir. Anne çocuk sağlığında kilit rol oynayan ebe ve hemşirelerin gebelerin psiko-sosyal sağlık göstergelerini değerlendirmeye yönelik hizmet içi eğitimlerle eş desteğinin önemi belirtilmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 11.12.2019
Karar No:2019-12/47.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Yazarlar tarafından herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians & Gynecologists. Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 153. Obstet Gynecol. 2015;126(3):e12-24. doi:10.1097/AOG.0000000000001048
2. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. Pharmacology. 2017;100(3-4):161-171. doi:10.1159/000477853.
3. CakalozDamla, K., & Ayden, C. (2020). Effect of Hyperemesis Gravidarum on Pregnancy Adaptation: A Case-Control Study. International Journal of Caring Sciences, 13(3), 1735.
4. Yanikkerem E, İldan Çalım S, Göker A, Oruç Koltan S, Koyuncu FM. Hiperemesis gravidarum'lu gebelerin hastalıkları hakkında düşünceleri ve gereksinimleri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri. 2012; 1(4), 269-83. 16.
5. Choi HJ, Bae YJ, Choi JS, Ahn HK, An HS, Hong DS et al. Evaluation of nausea and vomiting in pregnancy using the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea scale in Korea. Obstet Gynecol Sci. 2018 Jan; 61(1):30-37. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.30. 17.
6. Laitinen L, Nurmi M, Ellilä P, Rautava P, Koivisto M, Kantola PP. Nausea and vomiting of pregnancy: associations with personal history of nausea and affected relatives. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020; 302, 947-955.
7. Mutluguş E. Gebelikte bulantı, kusma, anelik rolü ve gebeliğin kabulü arasındaki ilişki. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi. 2013; 2(1):8-14.
8. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep;9 :CD007575. doi: 10.1002/14651858.CD007575.pub4.
9. Kızılırmak, Aynur, and Sermin Timur. "Gebelerin bulantı kusma ile baş etme yöntemleri." Florence Nightingale Journal of Nursing 19.3 (2011): 129-134.
10. Tamay, A. G., and N. K. Kuşçu. "Hyperemesis gravidarum: current aspect." Journal of Obstetrics and Gynaecology 31.8 (2011): 708-712.
11. Özen, Orhan, et al. "Hiperemesis gravidarumlu gebelerde anksiyete ve depresyon ilişkisi ve sıklığının değerlendirilmesi." Okmeydanı Tıp Dergisi 29.3 (2013): 143-146.
12. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstet Gynecol. 2006; 107(2): 277-284
13. Şimşek, Yavuz, et al. "Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study." Journal of the Turkish German Gynecological Association 13.1 (2012): 32.
14. Jueckstock JK, Kaestner R, et al. Managing Hyperemesis Gravidarum: A Multimodal Challenge. BMC Med. 2010; Jul 15;8:46.
15. Garshasbi A, Ghazanfari T, Zayeri F, Kamali M. Maternal serum levels of interleukin-6 and β -hCG in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. J Basic Clin Pathophysiol. 2017;5(1):13-18. doi:10.22070/jbcp.2017.1953.1069
16. Heitmann, Kristine, et al. "The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again—results from a cross-sectional study." BMC pregnancy and childbirth 17.1 (2017): 1-12.

Hiperemesis Gravidarum Tanılı Gebelerde Eş Desteği

17. Taşkın, L.(2016). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 13.Baskı, Ankara, Türkiye: Akademisyen Kitabevi, ss.49-68
18. Yelenkürnl, D. Mete, S. (2012). Gebelikte Bulantı Kusma, Evlilik Uyumu ve Eş İlişkisi Arasındaki İlişkinin İzlenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 5(3): 89-95
19. Güleç, D., et al. "Hiperemesis Gravidarum ve Sağlıklı Gebeliklerde Psikolojik Semptomların Karşılaştırılması: Bir Olgu Kontrol Sunumu." Gaziantep Med J 20.2 (2014): 136-140.
20. Beck AT. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71.
21. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. J Cogn Psychother 1998;12(3):23-9.
22. Yıldırım, İ. (2004). Eş Destek Ölçeğinin geliştirilmesi. Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 3(22), 19-26.
23. Chou FH, Chen CH, et al. Experience Of Taiwanese Women Living With Nausea And Vomiting During Pregnancy. J Midwifery Womens Health. 2006; Sep-Oct;51(5):370-375.
24. Vırt, O. Akbaş, E., Savaş, H, A., Sertbaş, G. Gebelikte Depresyon Ve Kaygı Düzeylerinin Sosyal Destek ile İlişkisi, Nöropsikiyatri Arşivi,2008;45 : 9-13
25. Bülbül M, Kaplanoğlu M, Yıldırım E, et al. Hiperemesis Gravidarum, Archives Medical Review Journal,(2017); 26(3):269-296doi:10.17827/aktd.303579.
26. Uğuz, F.,Gezginç, K., Kayhan, F., Çiçek, E., Kantarcı, AH. Is Hyperemesis Gravidarum Associated with Mood, Anxiety and Personality Disorders: a Case-Control Study, Gen Hosp Psychiatry, 2012;34: 398-402.
27. Özdamar, Ö., Yılmaz, O., Beyca, H, H., Muheu, M. (2014). Gebelik ve Ruhsal Dönemde Sık Görülen Ruhsal Bozukluklar, Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 45(2): 71-77.
28. Özen, O.Mihmanlı, V. Çetinkaya, N. Yumuşak,R. et al. Evaluation of the the Relationship and Frequency Between Anxiety and Depression in Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum Okmeydanı Medical Journal. (2013); 29(3): 143-146.
29. Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, Mastorakos G, Goulis DG. Predictive factors of Hyperemesis Gravidarum: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.04.043
30. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. Nutr Clin Pract. 2019;34(2):226-241. doi:10.1002/ncp.10205
31. Çalışkan, C. S., Güvey, H., Çelik, S., Yaşar, B., Yazicioğlu, B.,Türe. E, & Ulubaşoğlu, H. (2020) Is Hyperemesis Gravidarum An Inflammatory Process? Acta Medica Nicomedia, 3(2), 60-65.
32. Garshasbi A, Ghazanfari T, Zayeri F, Kamali M. Maternal serum levels of interleukin-6 and β -hCG in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. J Basic Clin Pathophysiol. 2017;5(1):13-18. doi:10.22070/jbcp.2017.1953.1069
33. Michael O, Stephanie O. Hyperemesis gravidarum – a serious issue during pregnancy : in-depth clinical review and treatment modalities. MOJ Womens Helath. 2015;1(2):38-47. doi:10.15406/mojwh.2015.01.00010
34. Agmon N, Sade S, Pariente G, Rotem R, Weintraub AY. Hyperemesis gravidarum and adverse pregnancy outcomes. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(2):347-353. doi:10.1007/s00404-019-05192-y
35. Mete, S. U. C. U., et al. "Gebelikte bulantı-kusması olan hastaların hastaneye yatış endikasyonlarının değerlendirilmesinde PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) testinin yeri." Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology 19.6 (2009): 317-321.

Kemoterapi Alan Meme Kanserli Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma

Pınar ZORBA BAHÇELİ¹, Ayşe ARIKAN DÖNMEZ², Gamze ÜNVER³,
Sevgisun KAPUCU²

¹ İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir.

² Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Ankara.

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

ÖZET

Bu çalışmada kemoterapi alan meme kanserli kadınlarda ağrı distresi ile yorgunluk düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tanımlayıcı ve kesitsel tipte yapılan çalışma bir devlet üniversitesinin onkoloji hastanesinin ayaktan kemoterapi ünitesine tedavi almak için gelen 147 meme kanserli kadın hasta ile tamamlandı. Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından yüzyüze Tanıtıcı Bilgi Formu, Görsel Analog Skala, Kısa Yorgunluk Envanteri ve Ağrı Distres Envanteri kullanılarak toplandı. Kadınların %61.9'u ağrı nedeniyle ilaç kullandığını, %38.8'inin ise ağrı için parasetamol grubu ilaç kullandığını belirtti. Katılımcıların Kısa Yorgunluk Envanteri alt boyut ve toplam puan ortalamaları ile ameliyat türü, ağrı için ilaç kullanma durumu ve ağrı için kullanılan ilaç türü arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Hastaların Ağrı Distres Envanteri alt boyut ve toplam puan ortalamaları ile ağrı için ilaç kullanma durumu, ağrı için kullanılan ilaç türü ve ağrıyı artıran durumlar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Kısa Yorgunluk Envanteri toplam puanı ile Ağrı Distres Envanteri toplam puanı arasında pozitif yönde anlamlı zayıf bir ilişki olduğu belirlendi. Çalışmamızda, kemoterapi alan meme kanserli kadınlarda orta şiddette yorgunluk ve ağrı distresi yaşadıkları ve ağrı distresi şiddeti ve yorgunluk durumunun birbiri ile ilişkili olduğu belirlendi. Hemşirelerin hastalarına yönelik hazırladıkları bakım planlarında, meme kanserli kadınlara ağrı distresi ve yorgunluğu etkili bir şekilde yönetilebilmelerine ilişkin girişimlere de yer vermeleri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı distresi. Kemoterapi. Meme kanseri. Yorgunluk.

The Relationship Between Pain Distress Severity and Fatigue Levels of Women with Breast Cancer Receiving Chemotherapy: A Descriptive Cross-sectional Study

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the relationship between pain distress and fatigue levels in women with breast cancer receiving chemotherapy. The descriptive and cross-sectional study was completed with 147 women with breast cancer receiving chemotherapy who came to the outpatient Chemo unit of a state university oncology hospital. Research data were collected by the researchers using face-to-face Descriptive Information Form, Visual Analog Scale, Brief Fatigue Inventory, and Pain Distress Inventory. The results showed that 61.9% of the women stated that they used drugs for pain, and 38.8% of them stated that they used paracetamol group drugs for pain. It was determined that there was a significant difference between the Brief Fatigue Inventory sub-dimension and total score averages of the participants and the type of surgery, medication use for pain, and type of medication used for pain. It was determined that there was a significant difference between the patients' Pain Distress Inventory sub-dimension and total score averages and their use of drugs for pain, the type of drug used for pain, and the conditions that increase pain. It was determined that there was a weak positive correlation between the total score of Brief Fatigue Inventory and the total score of Brief Fatigue Inventory. In our study, it was determined that women with breast cancer who received chemotherapy experienced moderate fatigue and pain distress, and pain distress severity and fatigue were associated with each other. It is recommended that nurses include interventions to effectively manage pain distress and fatigue for women with breast cancer in their care plans for their patients.

Keywords: Pain distress. Chemotherapy. Breast cancer. Fatigue.

Geliş Tarihi: 18.Mayıs.2023

Kabul Tarihi: 29.Ağustos.2023

Dr. Sevgisun KAPUCU
Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
Ankara.

Tel: 0533 743 39 58

E-posta: sevgisunkapucu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Pınar ZORBA BAHÇELİ: 0000-0002-4150-6580

Ayşe ARIKAN DÖNMEZ: 0000-0003-4893-9335

Gamze ÜNVER: 0000-0003-2033-1926

Sevgisun KAPUCU: 0000-0003-3908-3846

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra kanser ile ilişkili ölümlerin ana nedenlerinden biridir¹. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünya çapında 2,3 milyon kadına meme kanseri tanısı konmuş ve 685.000 kişi meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir¹. Günümüzde gelişen tıp ve teknoloji sayesinde meme kanseri tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Meme kanseri tedavisinde sıklıkla cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi, hormon tedavisi ve biyolojik tedavi gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır². Tüm bu yöntemler kür sağlama ve yaşam süresini uzatmaya katkıda bulunurken, ağrı ve yorgunluk gibi bazı advers etkileri de beraberinde getirmektedir³⁻⁶.

Ağrı, meme kanseri hastaları için önemli sorunlardan biridir. Araştırmalar meme kanseri hastalarının %13'den %89'a kadar değişen oranlarda hafiften şiddetliye kadar seyir gösteren, kısa ve/veya uzun süreli ağrı deneyimlediklerini bildirmektedir^{4,7,8}. Hastaların deneyimledikleri ağrı nedenleri sıklıkla hastalık ve tedavi ile ilişkili olabilmektedir. Özellikle cerrahi, KT, radyoterapi, hormon tedavisi veya diğer kanser tedavileri nedeniyle kanser evresi farketmeksizin bireyler ağrı yaşayabilmektedir^{9,10}. Hastalar tarafından hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanan bu durum, hastaların fonksiyonelliğinde ve yaşam kalitesinde bozulmalara neden olabilir⁷. Bu nedenle hastalar ağrı nedeniyle korku, anksiyete ve distres yaşayabilmektedir^{8,11}.

Ağrı distresi veya ağrı-ilişkili distres sıklıkla ağrı yoğunluğu ve psikolojik distres ile karıştırılmaktadır. Ağrı yoğunluğu, ağrı şiddetini değerlendirmede bir ölçüt iken; ağrı distresi ağrının neden olduğu distres düzeyini veya ağrı şiddetinin duyuşsal etkisini ifade etmektedir. Psikolojik distres ise tüm bunlardan farklı olarak doğrudan ağrıyla ilgili olan veya olmayan daha geniş bir distres ölçüsü olarak tanımlanmaktadır¹². Yee ve ark.'nın (2017) meme kanserli hastalarda semptom insidansı, distres, kansere ilişkili distres ve KT'ye uyum konusunda yürüttükleri araştırmada hastaların KT tedavisi başlamadan önce dahi ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi yüksek düzeyde semptom distresi yaşadıkları ve bu nedenle başlangıçta planlanan KT'nin öngörülen zaman dilimi içerisinde uygulanamadığı bulunmuştur¹³. Mazanec ve ark.'nın (2021) meme kanserli kadınlarda KT'ye başlamadan önce semptom distresi ile ilişkili faktörleri incelediği araştırmada kadınların %52.9'unun ağrı nedeniyle distres yaşadıkları saptanmıştır¹⁴.

Meme kanseri hastalarının sıklıkla yaşadığı semptomlardan bir diğeri ise yorgunluktur. Yorgunluk, kanser veya kanser tedavileri nedeniyle fiziksel, duygusal ve bilişsel yorgunluk şeklinde ortaya çıkan zihinsel, kalıcı ve hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanmaktadır¹⁵. Araştırmalar, KT alan meme kanseri hastalarındaki yorgunluk prevalansının %25-99 arasında değiştiğini ve en yüksek prevalansın

KT sırasında olduğunu göstermektedir^{16,17}. Meme kanseri hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, ortalama olarak yorgunluk şiddetinin KT'den ortalama 4 gün sonra en yüksek düzeye ulaştığı ve KT tedavisinin başlamasından sonraki 14 gün içinde kademeli olarak azaldığı rapor edilmiştir^{18,19}. Ayrıca, yorgunluğun KT tedavisinin tamamlanmasının ardından düzelmekle birlikte önemli sayıda kişinin kalıcı yorgunluk şikayeti yaşamaya devam ettiği bildirilmektedir¹⁷.

Kanser ve KT'nin neden olduğu ağrı ve yorgunluğun hastaların yaşam kalitesi, tedavi uyumu, fiziksel ve psikososyal iyilik hali üzerinde oluşturacağı olumsuz etkiler göz önünde bulundurulduğunda, meme kanseri hastaları tarafından sıklıkla deneyimlenen bu semptomların hemşireler tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve bu doğrultuda gerekli hemşirelik girişimlerinin planlanması ve uygulanması önem taşımaktadır. Bu kapsamda literatür incelendiğinde, kanser hastalarında ağrı ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli araştırmalar^{3,14,20}, bulunmakla birlikte, meme kanseri hastalarında ağrı distresi ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu araştırma meme kanseri hastalarında ağrı distresi ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır. Araştırma sonuçlarının onkoloji alanındaki sağlık profesyonellerinin meme kanseri hastalarında ağrı distresini değerlendirirken hastaların yorgunluk şiddetini de göz önünde bulundurmalarına, ağrı distresi ve yorgunluğa yönelik etkili hemşirelik yönetimini sağlamalarına rehberlik edeceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu araştırma meme kanseri hastalarında ağrı distresi ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma soruları

1. KT alan meme kanserli kadınlarda ağrı distresi ve yorgunluk düzeyi nasıldır?
2. Ağrı distresi ve yorgunluk düzeyi hastaların tanıtıcı ve tıbbi özelliklerine göre nasıl değişmektedir?
3. Ağrı distresi ve yorgunluk düzeyi puanları arasında bir ilişki var mıdır?

Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, KT alan meme kanserli kadınlarda ağrı distresi ile yorgunluk düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel tipte yapıldı.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Ankara ilinde yer alan bir devlet üniversitesinin onkoloji hastanesinin ayaktan KT ünitesine tedavi almak için gelen tüm meme

Meme Kanserli Kadınlar: Ağrı ve Yorgunluk

kanserli kadınlar oluşturdu. Araştırmaya, ayaktan KT ünitesine başvuran meme kanserli kadınlarla yapılan pilot çalışma sonrası elde edilen veriler doğrultusunda 0.20 birimlik korelasyon farkı için %90 güç ve %5 tip I hata düzeyinde 147 kadın alınması gerektiği belirlendi²¹.

Araştırmaya; (i) 18 yaş ve üzerinde okuryazar olan, (ii) evre II ve III meme kanseri olan, (iii) gönüllü katılım sağlayan kadınlar dahil edilirken; (i) görme ve işitme engeli bulunan, (ii) metastazı olan, (iii) Diabetes mellitus ya da nörolojik hastalıklara bağlı nöropatisi olan, (iv) tanılanmış psikiyatrik hastalığı olan kadınlar dışlandı.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından yüzyüze Tanıtıcı Bilgi Formu, Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS), Kısa Yorgunluk Envanteri (Brief Fatigue Inventory-BFI)²⁵⁻²⁹ ve Ağrı Distres Envanteri (Pain Distress Inventory-PDI)^{32,33} kullanılarak toplandı.

Tanıtıcı Bilgiler Formu

Araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek²²⁻²⁴ geliştirilen form, kadınların sosyo-demografik özelliklerini (yaş, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim durumu, beden kitle indeksi vb), hastalık (KT protokolü, hemoglobin değeri, cerrahi müdahale durumu ve cerrahi türü) ve ağrıya ilişkin (ağrı skoru, ağrı yaşama durumu, ağrıyı arttıran ve azaltan durumlar vb) özelliklerini içeren toplam 19 sorudan oluşmaktadır.

Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS)

Görsel Analog Skala'da (VAS) ağrının şiddeti 0'dan 10'a kadar ardışık rakamlarla gösterilerek değerlendirilmektedir. Skala ağrı yokluğu (0) ile dayanılmaz ağrı (10) düzeyinde olup, 10 cm uzunluğunda yatay ya da dikey bir hattır. Hasta ağrısının şiddetini bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtmektedir²⁵⁻²⁹.

Kısa Yorgunluk Envanteri (Brief Fatigue Inventory-BFI)

Mendoza ve ark. (1999) tarafından kansere bağlı yorgunluğun şiddetini ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için geliştirilmiştir³⁰. Bu envanter dokuz maddeden oluşmakta olup, yorgunluk şiddetini (madde 1, 2 ve 3) ve yorgunluğun günlük yaşam aktivitelerine etkisini (madde 4a, 4b, 4c, 4d, 4e ve 4f) ölçmektedir. Envanterin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Yeşilbalkan ve Karadakovan (2005) tarafından yapılmış olup, Cronbach alfa değeri 0.97 olarak bulunmuştur³¹. Dokuz maddeden oluşan envanterin her bir maddesi 0-10 puan arasında değer almaktadır; daha yüksek puanlar, daha yüksek yorgunluk puanlarını göstermektedir. Genel yorgunluk şiddeti puanı dokuz maddenin aritmetik ortalaması ile hesaplanırken, günlük faaliyetlerin etkilenme düzeyi puanı 4a, 4b, 4c, 4d, 4e ve 4f maddelerinin aritmetik

ortalaması ile elde edilmektedir. Bu çalışmada envanterin Cronbach alfa değeri 0.93 olarak belirlendi.

Ağrı Distres Envanteri (Pain Distress Inventory-PDI)

Osman ve ark. (2003) tarafından geliştirilen envanter, kişisel bildirim dayalı ağrıya özgü distresi değerlendirmektedir³². Toplam 26 maddeden oluşan envanter, depresyon (yedi madde), öfke (altı madde), ağrı duyarlılığı (altı madde) ve somatik anksiyeteyi (yedi madde) içeren dört alt boyuttan oluşmaktadır. 5'li Likert tipteki envanterin maddeleri, 0 (bana hiç benzemiyor) ile 4 (bana çok benziyor) arasında puanlanmaktadır. Envanterin toplam ve alt boyut puanları maddelerin aritmetik ortalaması ile hesaplanmaktadır.³² Dedeli ve ark. (2008) tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılan envanterin Cronbach alfa değeri 0.95 olarak bulunmuştur.³³ Bu çalışmada ise envanterin Cronbach alfa değeri 0.86 olarak belirlendi.

Veri Toplama Süreci

Araştırmanın verileri, Temmuz 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında etik kurul ve kurum izni alındıktan sonra ayaktan KT ünitesinde hasta görüşmelerinin yapıldığı eğitim odasında kadınların KT uygulamaları tamamlandıktan sonra yüz yüze görüşme yöntemiyle toplandı. Araştırmacılar tarafından verilerin toplanma sürecinden önce kadınlara çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve imzalı bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Veri toplama araçlarının uygulanması ortalama 20 dakika sürdü.

Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler IBM SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) 25 paket programında analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi uygulandı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Verilerin analizinde bağımsız gruplarda t-test ve One-Way ANOVA testi uygulandı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Veriler p <0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma, Türkiye'deki bir üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no:15/595-08, tarih:21.10.2015) ve araştırma sürecinde Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Mevcut çalışma, yalnızca bir onkoloji hastanesinin ayaktan KT ünitesine başvuran evre II ve III olan meme kanserli kadınlarla yürütüldü. Ayrıca araştırmaya dahil edilen tüm meme kanserli kadınlar Doksorubusin® + Siklofosamid® (AC) ve Siklofosamid® + Doksorubusin® + Florourasil® (CAF) KT protokolünü alıyordu. Bu nedenle araştırmadan elde edilen bulgular diğer ünitelerde farklı tedavi yöntemlerini alan meme kanserli kadınlara genellenemez.

Bulgular

Araştırmaya katılan meme kanseri kadınların yaş ortalaması 44.14±9.82 yıl, beden kütle indeksi ortalaması 26.47±4.81 kg/m², hemoglobin ortalaması 10.96±1.19 mg/dl olup; VAS skoru ortalamaları 5.10±1.14'dür. Katılımcıların %76.2'sinin evli, %44.2'sinin yükseköğretim mezunu, %46.9'unun ev hanımı olduğu belirlendi. Araştırmaya katılan kadınların tamamına (%100) meme kanseri nedeniyle cerrahi müdahale uygulandığı, %57.1'ine ise meme koruyucu cerrahi yapıldığı tespit edildi. Katılımcıların %85.0'nun AC protokolünü aldıkları bulundu. Meme kanserli kadınların ağrı ile ilgili özellikleri değerlendirildiğinde; tamamının son 24 saat içerisinde ağrı deneyimlediği, %38.8'inin baş-boyun bölgesinde ağrı yaşadığı saptandı. Katılımcıların %84.4'ü KT uygulamasını ağrıyı artıran ve %66.7'si ise istirahat etmeyi ağrıyı azaltan bir durum olarak ifade etti. Kadınların %61.9'u ağrı nedeniyle ilaç kullandığını, %38.8'inin ise ağrı için parasetamol grubu ilaç kullandığını belirtti (Tablo I).

KYE alt boyut ve toplam puan ortalamaları ile ameliyat türü, ağrı için ilaç kullanma durumu ve ağrı için kullanılan ilaç türü arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (p<0.05). KYE alt boyut ve toplam puan ortalamaları, modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalarda, meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda ve ağrı için ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p<0.05). Ağrı için parasetamol grubu ilaç kullananların non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) grubu ilaç kullananlara göre KYE toplam ve günlük faaliyetlerin etkilenme düzeyi alt boyut puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05). Ağrı için NSAİİ grubu ilaç kullananlarda ise, genel yorgunluk alt boyutu puan ortalamasının parasetamol grubu ilaç kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo II).

Meme kanserli kadınların ADE alt boyut ve toplam puan ortalamaları ile ağrı için ilaç kullanma durumu, ağrı için kullanılan ilaç türü ve ağrıyı artıran durumlar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (p<0.05). Ağrı için ilaç kullanmayanların öfke alt boyutu puan ortalamasının; ağrı için ilaç kullananların ise somatik anksiyete alt boyut puan ortalamasının anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p<0.05). Ağrı için parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların NSAİİ grubu ilaç kullananlara göre ADE toplam ve öfke, ağrı duyarlılığı ve somatik anksiyete alt boyutu puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Ağrı için NSAİİ grubu ilaç kullanan kadınlarda ise depresyon alt boyutu puan ortalamasının parasetamol grubu ilaç kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05). KT uygulamasını ağrıyı artıran bir durum

olarak ifade eden kadınların ADE toplam puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenirken; ağrıyı artıran durumları gürültü-ses-ortam kaynaklı olarak ifade edenlerin depresyon, öfke, ağrı duyarlılığı ve somatik anksiyete alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.05) (Tablo III).

Tablo I. Meme kanserli kadınların tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı (n=147)

Özellik	Ortalama ± SS ^a	
Yaş (yıl)	44.14 ± 9.82	
BKİ ^b	26.47 ± 4.81	
Hgb ^c	10.96 ± 1.19	
VAS	5.10 ± 1.14	
	n	%
Medeni durum		
Bekar	35	23.8
Evli	112	76.2
Eğitim durumu		
İlköğretim	35	23.8
Ortaöğretim	47	32.0
Yükseköğretim	65	44.2
Meslek		
Memur	46	31.3
Emekli	14	9.5
Ev hanımı	69	46.9
Diğer	18	12.2
Cerrahi müdahale durumu		
Yapılmış	147	100.0
Yapılmamış	-	-
Cerrahi türü		
MKC ^d	84	57.1
MRM ^e	63	42.9
Kemoterapi protokolü		
AC ^f	125	85.0
CAF ^g	22	15.0
Son 24 saat içerisinde ağrı yaşama durumu		
Evet	147	100.0
Hayır	-	-
Ağrı lokalizasyonu		
Baş-boyun	57	38.8
Göğüs	36	24.5
Alt ekstremiteler	54	36.7
Ağrıyı artıran durum(lar)		
Kemoterapi	124	84.4
Ortam özellikleri (gürültü vb)	23	15.6
Ağrıyı azaltan durum(lar)		
İstirahat	98	66.7
Analjezik	49	33.3
Ağrı için ilaç kullanma durumu		
Evet	91	61.9
Hayır	56	38.1
Ağrı için kullanılan ilaç türü		
Parasetamol	57	38.8
NSAİİ ^h	23	15.6

^a Standart Sapma; ^b Beden Kütle İndeksi; ^c Hemoglobin; ^d Meme Koruyucu Cerrahi; ^e Modifiye Radikal Mastektomi; ^f Adriamisin + Siklofosfamid; ^g Siklofosfamid + Adriamisin + 5- Fluorourasil ^h Non-Steroid Antienflamatuvar İlaç

Meme Kanserli Kadınlar: Ağrı ve Yorgunluk

Tablo II. Meme kanserli kadınların Kısa Yorgunluk Envanteri toplam ve alt boyut puan ortalamalarının tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	Kısa Yorgunluk Envanteri		
	Toplam Ortalama ± SS	Alt boyutlar	
		Genel yorgunluk Ortalama ± SS	Günlük faaliyetlerin etkilenme düzeyi Ortalama ± SS
Eğitim Durumu			
İlköğretim	5.07 ± 0.79	5.89 ± 0.90	4.66 ± 0.79
Ortaöğretim	4.91 ± 0.75	5.73 ± 0.89	4.50 ± 0.75
Yükseköğretim	4.99 ± 0.76	5.82 ± 0.93	4.58 ± 0.74
F*	0.472	0.335	0.489
p	0.625	0.716	0.614
Medeni Durum			
Bekar	4.94 ± 0.84	5.79 ± 0.97	4.51 ± 0.84
Evli	5.00 ± 0.74	5.81 ± 0.89	4.59 ± 0.73
t**	-0.396	-0.142	-0.519
p	0.693	0.888	0.605
Kemoterapi Protokolü			
AC ^b	5.02 ± 0.74	5.83 ± 0.90	4.61 ± 0.73
CAF ^c	4.76 ± 0.86	5.56 ± 0.91	4.36 ± 0.87
t**	1.498	1.399	1.440
p	0.136	0.164	0.152
Ameliyat türü			
MKC	4.85 ± 0.80	5.66 ± 0.94	4.44 ± 0.78
MRM	5.16 ± 0.68	6.00 ± 0.82	4.75 ± 0.68
t**	-2.459	-2.232	-2.459
p	0.015	0.027	0.015
Ağrı için ilaç kullanma			
Evet	5.40 ± 0.42	6.24 ± 0.57	4.98 ± 0.47
Hayır	4.31 ± 0.71	5.09 ± 0.90	3.91 ± 0.66
t**	11.572	9.491	11.284
p	0.000	0.000	0.000
Ağrı için kullanılan ilaç türü			
Parasetamol	5.61 ± 0.35	6.25 ± 0.53	5.30 ± 0.28
NSAİİ ^a	5.22 ± 0.00	6.66 ± 0.00	4.50 ± 0.00
t**	5.351	-3.658	13.384
p	0.000	0.000	0.000

^aNon-Steroid Antienflamatuvar İlaç, ^b AC(Doksorubisin® + Siklofosamid®), ^cCAF(Siklofosamid® + Doksorubisin® + Florourasil®), *One way Anova testi, ** t-test

Tablo III. Meme kanserli kadınların Ağrı Distres Ölçeği toplam ve alt boyut puan ortalamalarının tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	Ağrı Distres Ölçeği				
	Toplam X ± SS	Alt boyutlar			
		Depresyon Ortalama ± SS	Öfke Ortalama ± SS	Ağrı duyarlılığı Ortalama ± SS	Somatik anksiyete Ortalama ± SS
Eğitim Durumu					
İlköğretim	48.71 ± 9.17	22.45 ± 3.07	3.31 ± 1.56	9.08 ± 3.45	13.85 ± 3.45
Ortaöğretim	48.65 ± 8.48	22.63 ± 2.80	3.31 ± 1.62	8.93 ± 3.73	13.76 ± 3.13
Yükseköğretim	47.86 ± 8.89	22.26 ± 3.21	3.38 ± 1.60	8.76 ± 2.93	13.44 ± 3.51
F*	0.157	0.209	0.032	0.107	0.211
p	0.855	0.811	0.968	0.898	0.810
Medeni Durum					
Bekar	48.42 ± 8.33	22.74 ± 2.63	3.20 ± 1.65	8.65 ± 3.31	13.82 ± 3.39
Evli	48.28 ± 8.95	22.33 ± 3.15	3.39 ± 1.57	8.97 ± 3.31	13.58 ± 3.37
t**	0.084	0.700	-0.623	-0.492	0.366
p	0.933	0.485	0.534	0.624	0.715
Kemoterapi Protokolü					
AC	48.44 ± 8.54	22.37 ± 2.99	3.35 ± 1.58	9.08 ± 3.38	13.64 ± 3.28
CAF	47.59 ± 10.22	22.72 ± 3.32	3.31 ± 1.70	7.86 ± 2.71	13.68 ± 3.87
t**	0.421	-0.499	0.091	1.598	-0.054
p	0.674	0.619	0.927	0.112	0.957
Ağrı için ilaç kullanma					
Evet	48.45 ± 9.91	22.05 ± 3.37	3.06 ± 1.45	9.18 ± 3.73	14.14 ± 3.49
Hayır	48.10 ± 6.62	23.03 ± 2.29	3.80 ± 1.72	8.42 ± 2.42	12.83 ± 3.00
t**	0.229	-1.918	-2.786	1.353	2.313
p	0.819	0.057	0.006	0.178	0.022
Ağrı için kullanılan ilaç türü					
Parasetamol	53.54 ± 3.59	22.47 ± 2.80	3.91 ± 0.95	11.12 ± 2.72	16.03 ± 1.26
NSAİİ ^a	45.60 ± 9.19	23.91 ± 2.04	1.95 ± 1.02	6.86 ± 3.06	12.86 ± 3.06
t**	5.581	-2.231	8.155	6.094	6.572
p	0.000	0.029	0.000	0.000	0.000
Ağrıyı artıran durumlar					
Kemoterapi	47.55 ± 9.08	22.13 ± 3.13	3.29 ± 1.65	8.77 ± 3.38	13.35 ± 3.46
Gürültü-ses-ortam	52.43 ± 5.46	24.00 ± 1.83	3.65 ± 1.22	9.56 ± 2.85	15.21 ± 2.23
t**	-2.490	-2.761	-0.999	-1.053	-2.479
p	0.014	0.007	0.319	0.294	0.014

^aNon-Steroid Antienflamatuvar İlaç *One way Anova testi, ** t-test

Tabloda yer almamakla birlikte, KYE toplam puan ortalamasının 4.98 ± 0.76 ve ADE toplam puan ortalamasının ise 48.31 ± 8.78 olduğu saptandı. Tablo IV'de meme kanserli kadınların KYE ve ADÖ toplam puanlarının korelasyonu yer almaktadır. KYE toplam puanı ile ADE toplam puanı arasında pozitif yönde anlamlı zayıf bir ilişki olduğu belirlendi ($p < 0.001$) (Tablo IV).

Tablo IV. Meme kanserli kadınların Kısa Yorgunluk Envanteri ve Ağrı Distres Ölçeği toplam puanlarının korelasyonu

Değişkenler		Ağrı Distresi Ölçeği
Kısa Yorgunluk Envanteri	Pearson correlation p	0.379 0.000

Tartışma ve Sonuç

Literatürde yer alan sistematik bir derlemede³⁴, meme kanserinin görülme sıklığının artması nedeni ile kadınların fiziksel ve psikososyal sağlığının değerlendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Meme kanserli kadınların tedavi ve hastalık sürecinde sıklıkla yaşadıkları ağrı, yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi distrese neden olan sorunlarla baş etmek zorunda kalmaları yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir³⁵. Bununla birlikte meme kanserli kadınlar distrese neden olan bu semptomlar için daha az sıklıkla sağlık profesyonellerine başvurmaktadır³⁶. Bu nedenle mevcut araştırma, meme kanserli kadınların ağrı distresi şiddeti ve yorgunluk düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla mesleki literatürümüze katkı sağlamak amacıyla yapıldı.

Meme kanserli kadınların dörtte üçünün yaşadığı yorgunluk, en sık görülen fiziksel semptomdur ve tedaviden sonra aylarca hatta yıllarca sürebilmektedir³⁵. KT alan meme kanserli kadınların %25-75'inde yorgunluk görüldüğü ve şiddetinin ise KT ile eş zamanlı olarak giderek arttığı belirtilmektedir³⁷. Çalışmamız, modifiye radikal mastektomi uygulanan meme kanserli kadınların meme koruyucu cerrahi uygulanan kadınlara; ağrı için ilaç kullanan kadınların ise kullanmayanlara göre KYE alt boyut ve toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca çalışmamızda, ağrı için parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların NSAİİ grubu ilaç kullananlara göre KYE toplam ve günlük faaliyetlerin etkilenme düzeyi alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek; ağrı için NSAİİ grubu ilaç kullanan kadınlarda ise genel yorgunluk alt boyut puan ortalamasının parasetamol grubu ilaç kullananlara göre daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde^{38,39}, modifiye radikal mastektomi

uygulanan meme kanserli kadınların meme koruyucu cerrahi uygulanan kadınlara göre daha çok fiziksel ve psikososyal sorunlar yaşadığı belirtilmektedir. Schreier ve ark. (2019)'nın yaptıkları çalışmada, modifiye radikal mastektomi uygulanan kadınların cerrahi insizyon alan genişliğinin ve aksiller lenf nodu diseksiyonunun fazla olması nedeniyle, daha çok ağrı ve yorgunluk deneyimledikleri bildirilmektedir.³⁶ Çalışma sonucumuz literatürü desteklemektedir. Literatürde meme kanserli kadınlarda ağrı için ilaç kullanma durumuna göre yorgunluk düzeyinin değerlendirildiği herhangi bir araştırma bulgusuna rastlanmamaktadır. Ancak Hassamal ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada kanserli hastalarda tümör hücrelerinin çevre dokuya ve sinire basısı, kanserin evresi ve uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle ağrı yaşadıkları bu durumda hastalarda uyku sorunlarına, yorgunluğa ve anksiyete bozukluklarına yol açabildiği belirtilmektedir⁴⁰. Bununla birlikte yapılan bir sistematik derlemede, meme kanserli kadınlara uygulanan adjuvan KT gibi sistemik tedavilerin sinir harabiyetine yol açarak ağrı ve yorgunluğa neden olduğu, bundan dolayı kadınların sıklıkla analjezik kullanımına başvurdukları belirtilmektedir⁴¹. Çalışmada parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların ağrı yönetiminde yetersiz kaldıkları ve bu nedenle günlük faaliyetlerini gerçekleştirirken zorlandıkları için daha fazla yorgunluk deneyimledikleri; NSAİİ grubu ilaç kullanan meme kanserli kadınların ise daha şiddetli ağrı yaşadıkları için genel yorgunluk düzeylerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Meme kanserli kadınlarda ağrı için ilaç kullanma durumuna göre yorgunluk düzeyinin değerlendirildiği daha fazla çalışmanın yapılması önerilmektedir.

Ağrı, meme kanserli kadınlarda KT sırasında ve sonrasında en sık görülen semptomlardan birisidir ve kadınların %64'ü tedavileri sırasında orta ile şiddetli düzeyde ağrı yaşadıklarını bildirmektedir⁴². Meme kanserli kadınlarda kanserin ilerlemesi ve tedavinin uzaması ile ağrının şiddeti artabilmekte ve fiziksel, emosyonel ve fonksiyonel sorunlara neden olabilmektedir⁹. Ağrı deneyimleyen meme kanserli kadınlar distrese neden olan anksiyete ve depresyon gibi semptomları daha fazla yaşamaları nedeniyle yaşam kalitelerinin düştüğü belirtilmektedir⁴¹. Çalışmamızda, ağrı için ilaç kullanmayan kadınların öfke alt boyutu puan ortalamasının; ağrı için ilaç kullanan kadınların ise somatik anksiyete alt boyut puan ortalamasının yüksek olduğu bulundu. Ağrı için parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların NSAİİ grubu ilaç kullananlara göre ADE toplam ve öfke, ağrı duyarlılığı ve somatik anksiyete alt boyutu puan ortalamalarının daha yüksek olduğu; ağrı için NSAİİ grubu ilaç kullanan kadınlarda ise depresyon alt boyutu puan ortalamasının parasetamol grubu ilaç kullananlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. KT uygulamasını ağrıyı artıran bir durum olarak ifade

Meme Kanserli Kadınlar: Ağrı ve Yorgunluk

eden kadınların ADE toplam puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenirken; ağrıyı artıran durumları gürültü-ses-ortam kaynaklı olarak ifade edenlerin depresyon, öfke, ağrı duyarlılığı ve somatik anksiyete alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde meme kanserli kadınlarda ağrı için ilaç kullanma durumu, ağrı için kullanılan ilaç türü ve ağrıyı artıran durumlarına göre ağrı distressinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma sonucuna rastlanılmamaktadır. Meme kanserli kadınlarda ağrı genellikle anksiyete, depresyon ve stres gibi emosyonel semptomlarla birlikte ortaya çıkmaktadır ve semptomların kombinasyonu distressin şiddetini arttırabilmektedir⁴³. Lester ve ark. (2015) meme kanserli kadınlarla yaptıkları çalışmada, kadınların ağrı deneyimlemelerinin distress düzeylerinin artmasına ve öfke, anksiyete ve depresyon yaşamalarına neden olduğu bildirilmektedir⁴⁴. Ağrının yönetimi için rehberler olmasına rağmen, kanser hastalarının yarısından fazlasında ağrı yönetiminde yetersiz kalındığı ve kanser hastaları arasında ağrının yaygın bir sorun olmaya devam ettiği belirtilmektedir⁴⁵. Bu nedenle çalışmamızda, ağrı için ilaç kullanmayan kadınların ve parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların, NSAİİ grubu ilaç kullananlara göre ağrı ile baş etmede zorlanmalarına bağlı daha fazla öfke, anksiyete ve depresyon deneyimledikleri düşünülmektedir. Ancak NSAİİ grubu ilaç kullanan meme kanserli kadınların ağrı şiddetlerinin daha fazla olması ve bu durumu kanserin ilerlemesi ile ilişkilendirdikleri için duygusal çöküş yaşamaları ile yorumlanabilir.

Çalışmamızda, meme kanserli kadınların orta şiddette yorgunluk ve ağrı distressi yaşadıkları ve KYE ile ADE toplam puan ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı zayıf bir ilişki olduğu bulundu. Yapılan çalışmalarda^{3,22,46} meme kanserli kadınların tedavileri sırasında orta şiddette yorgunluk ve ağrı deneyimledikleri belirtilmektedir. Bununla birlikte literatürde^{3,35,36,44} ağrı şiddeti ve yorgunluk düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, bu iki semptomun birbirlerinin görülme sıklığını, şiddetini ve distress düzeyini arttırdığı bildirilmektedir. Çalışma sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermekte olup, ağrı distressi ve yorgunluk arasındaki korelasyon, bu rahatsız edici semptomlardan birini yaşayan meme kanserli kadınların aynı anda ortaya çıkan semptomları yaşama ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, meme kanserli kadınlarda ağrı distressi şiddeti ve yorgunluk düzeyinin değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda, modifiye radikal mastektomi uygulanan, ağrı için ilaç kullanan ve ağrı için parasetamol ve NSAİİ grubu ilaç kullanan meme kanserli kadınlarda KYE toplam ve alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca

ağrı için ilaç kullanmayan kadınların öfke alt boyutu puan ortalamasının ve ağrı için ilaç kullanan kadınların somatik anksiyete alt boyut puan ortalamasının yüksek olduğu; ağrı için parasetamol grubu ilaç kullanan kadınların ADE toplam ve öfke, ağrı duyarlılığı ve somatik anksiyete alt boyutu puan ortalamalarının daha yüksek olduğu; ağrı için NSAİİ grubu ilaç kullanan kadınlarda ise depresyon alt boyutu puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulundu. KT uygulaması ve gürültü-ses-ortamı ağrıyı artıran bir durum olarak ifade eden kadınların ADE toplam ve alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte meme kanserli kadınların KYE ile ADE toplam puan ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı zayıf bir ilişki olduğu bulundu. Profesyonel sağlık ekibinin önemli bir parçası olan hemşireler, meme kanserli kadınlarda ağrı distressi şiddeti ve yorgunluk düzeyini kapsamlı bir şekilde değerlendirebilir, tanı ve tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek bu semptomlar hakkında kadınlara danışmanlık ve eğitim verebilirler. Hemşirelerin meme kanserli kadınlara ağrı distressi ve yorgunluğu etkili bir şekilde yönetilebilmelerine ilişkin kanıt temelli girişimler planlayarak uygulaması kadınların yaşam kalitelerini artırabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 21.10.2015
Karar No: G0 15/595-08

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmayı maddi olarak destekleyen bir kuruluş bulunmamaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul eden, duygu-düşüncelerini içtenlikle ifade eden hastalarımıza teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(6):524-541. doi:10.3322/caac.21754
2. Centers for Disease Control and Prevention. How Is Breast Cancer Treated? Published September 26, 2022. Accessed April 10, 2023. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/treatment.htm
3. Bjerkeset E, Röhr K, Schou-Bredal I. Symptom cluster of pain, fatigue, and psychological distress in breast cancer survivors: prevalence and characteristics. Breast Cancer Res Treat. 2020;180(1):63-71. doi:10.1007/s10549-020-05522-8
4. Fisher HM, Hyland KA, Winger JG, et al. Effect of Pain Coping Skills Training on Pain and Pain Medication Use for Women with Breast Cancer. J Pain Symptom Manage. Published online April 2023. doi:10.1016/j.jpainsymman.2023.03.012

5. Fox RS, Ancoli-Israel S, Roesch SC, et al. Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):845-855. doi:10.1007/s00520-019-04834-w
6. Lam E, Wong G, Zhang L, et al. Self-reported pain in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):155-167. doi:10.1007/s00520-020-05462-5
7. Slaghmuylder Y, Pype P, Van Hecke A, Lauwerier E. Development of an intervention aimed at the prevention and treatment of chronic pain in breast cancer survivors: An intervention mapping approach. *Patient Educ Couns*. 2023;108:107618. doi:10.1016/j.pec.2022.107618
8. Talwar A, Rege S, Aparasu RR. Pain management practices for outpatients with breast cancer. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2022;6:100155. doi:10.1016/j.rcsop.2022.100155
9. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF, Gonçalves AK. Pain and quality of life in breast cancer patients. *Clinics*. 2017;72(12):758-763. doi:10.6061/clinics/2017(12)07
10. Johannsen M, Christensen S, Zachariae R, Jensen A. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7–9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):645-658. doi:10.1007/s10549-015-3497-x
11. Li X-M, Xiao W-H, Yang P, Zhao H-X. Psychological distress and cancer pain: Results from a controlled cross-sectional survey in China. *Sci Rep*. 2017;7(1):39397. doi:10.1038/srep39397
12. Hadlandsmyth K, Sabic E, Zimmerman MB, et al. Relationships among pain intensity, pain-related distress, and psychological distress in pre-surgical total knee arthroplasty patients: a secondary analysis. *Psychol Health Med*. 2017;22(5):552-563. doi:10.1080/13548506.2016.1189581
13. Yee MK, Sereika SM, Bender CM, Brufsky AM, Connolly MC, Rosenzweig MQ. Symptom incidence, distress, cancer-related distress, and adherence to chemotherapy among African American women with breast cancer. *Cancer*. 2017;123(11):2061-2069. doi:10.1002/cncr.30575
14. Mazanec SR, Park S, Connolly MC, Rosenzweig MQ. Factors associated with symptom distress in women with breast cancer prior to initiation of chemotherapy. *Appl Nurs Res*. 2021;62:151515. doi:10.1016/j.apnr.2021.151515
15. Bourmaud A, Anota A, Moncharmont C, et al. Cancer-related fatigue management: evaluation of a patient education program with a large-scale randomised controlled trial, the PEPs fatigue study. *Br J Cancer*. 2017;116(7):849-858. doi:10.1038/bjc.2017.31
16. Juvet LK, Thune I, Elvsaa IKØ, et al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *The Breast*. 2017;33:166-177. doi:10.1016/j.breast.2017.04.003
17. Reinertsen K V., Engebraaten O, Loge JH, et al. Fatigue During and After Breast Cancer Therapy—A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):551-560. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.09.011
18. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127
19. Huang H-P, Wen F-H, Yang T-Y, et al. The effect of a 12-week home-based walking program on reducing fatigue in women with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud*. 2019;99:103376. doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.06.007
20. Liu D, Weng J-S, Ke X, Wu X-Y, Huang S-T. The relationship between cancer-related fatigue, quality of life and pain among cancer patients. *Int J Nurs Sci*. 2023;10(1):111-116. doi:10.1016/j.ijnss.2022.12.006
21. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A. G* Power Version 3.1. 9.2. Published online 2014.
22. Hofso K, Rustoen T, Cooper BA, Bjordal K, Miaskowski C. Changes Over Time in Occurrence, Severity, and Distress of Common Symptoms During and After Radiation Therapy for Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(6):980-1006. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.06.003
23. Knudsen AK, Brunellil C, Kaasal S, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients?— Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain*. 2011;15(3):320-327. doi:10.1016/j.ejpain.2010.08.001
24. Pertl MM, Hevey D, Collier S, Lambe K, O'Dwyer A-M. Predictors of fatigue in cancer patients before and after chemotherapy. *J Health Psychol*. 2014;19(6):699-710. doi:10.1177/1359105313477675
25. Cacereni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:1067-1075.
26. Çöçelli- Pirbudak L, Bacaksız D, Ovayolu N. Ağrı tedavisinde hemşirenin rolü. *Gaziantep Tıp Derg*. 2008;14:53-58.
27. Eti-Aslan F. Ağrı ve değerlendirme yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg*. 2002;6(1):9-16.
28. Noble B, Clark D, Meldrum M, et al. The measurement of pain, 1945–2000. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(1):14-21. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.08.007
29. Ong SK, Seymour A. Pain management in humans. *Surg*. 2004;2(2):15-27.
30. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer*. 1999;85(5):1186-1196. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N
31. Yesilbalkan ÖU, Karadakovan A, Göker E. The Effectiveness of Nursing Education as an Intervention to Decrease Fatigue in Turkish Patients Receiving Chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(4):E215-E222. doi:10.1188/09.ONF.E215-E222
32. Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Butler A, Bagge CL. The Pain Distress Inventory: Development and initial psychometric properties. *J Clin Psychol*. 2003;59(7):767-785. doi:10.1002/jclp.10173
33. Dedeli Ö, Fadiloğlu Ç, Uyar M. Kronik nonmalign ağrısı olan bireylerde bilişsel-davranışçı ağrı modeli'nin incelenmesi. *MN Dahili Tıp Bilim Derg*. 2008;3(4):232-242.
34. Ho PJ, Gernaat SAM, Hartman M, Verkoijen HM. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020512. doi:10.1136/bmjopen-2017-020512
35. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Effects of pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with resected non-advanced breast cancer. *The Breast*. 2019;44:108-112. doi:10.1016/j.breast.2019.01.012
36. Schreier AM, Johnson LA, Vohra NA, Muzaffar M, Kyle B. Post-Treatment Symptoms of Pain, Anxiety, Sleep Disturbance, and Fatigue in Breast Cancer Survivors. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(2):146-151. doi:10.1016/j.pmn.2018.09.005
37. Bower JE, Wiley J, Petersen L, Irwin MR, Cole SW, Ganz PA. Fatigue after breast cancer treatment: Biobehavioral predictors of fatigue trajectories. *Heal Psychol*. 2018;37(11):1025-1034. doi:10.1037/hea0000652
38. Hsiao F-H, Kuo W-H, Jow G-M, et al. The changes of quality of life and their correlations with psychosocial factors following surgery among women with breast cancer from the post-surgery to post-treatment survivorship. *The Breast*. 2019;44:59-65. doi:10.1016/j.breast.2018.12.011
39. Lovelace DL, McDaniel LR, Golden D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *J*

Meme Kanserli Kadınlar: Ağrı ve Yorgunluk

- Midwifery Womens Health. 2019;64(6):713-724. doi:10.1111/jmwh.13012
40. Hassamal S, Razavi M, Clark K, Dale W, Loscalzo M. Pain distress among patients prior to initiating cancer treatment. *Psychooncology*. 2020;29(5):938-941. doi:10.1002/pon.5365
41. Wang K, Yee C, Tam S, et al. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *The Breast*. 2018;42:113-127. doi:10.1016/j.breast.2018.08.105
42. Langford DJ, Paul SM, Cooper B, et al. Comparison of subgroups of breast cancer patients on pain and co-occurring symptoms following chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):605-614. doi:10.1007/s00520-015-2819-1
43. Arefian M, Asgari-Mobarake K, Fazilatpour M, Zanguri V, Akrami M. Proposing and evaluating a model of depression, stress, resilience and spirituality in relation to pain in women with breast cancer: Investigating the mediating role of mindfulness. *Eur J Oncol Nurs*. 2023;62:102268. doi:10.1016/j.ejon.2023.102268
44. Lester J, Crosthwaite K, Stout R, et al. Women With Breast Cancer: Self-Reported Distress in Early Survivorship. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(1):E17-E23. doi:10.1188/15.ONF.E17-E23
45. Liesto S, Sipilä R, Aho T, Harno H, Hietanen M, Kalso E. Psychological resilience associates with pain experience in women treated for breast cancer. *Scand J Pain*. 2020;20(3):545-553. doi:10.1515/sjpain-2019-0137
46. Smith TG, Troeschel AN, Castro KM, et al. Perceptions of Patients With Breast and Colon Cancer of the Management of Cancer-Related Pain, Fatigue, and Emotional Distress in Community Oncology. *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1666-1676. doi:10.1200/JCO.18.01579

Kurum Bakımında Olan ve Aile Yanında Olan Çocuk ve Ergenler: Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı Becerilerinin Değerlendirilmesi*

Mehtap EROĞLU¹, Neşe YAKŞI², Ümmügülsüm GÜNDOĞDU³

¹ Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Hatay, Türkiye.

² Amasya Üniversitesi, Halk Sağlığı, Amasya, Türkiye.

³ Marmara Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Başlanma, birincil bakım-veren ile çocuk arasında gelişen temel bir bağıdır. Zihin kuramı becerisi başlanma ile muhtemelen ilişkili olan bir bilişsel yetenektir. Çalışmanın amacı, Çocuk Evleri Koordinasyon Merkezi Müdürlüğü'nde (ÇEKOM) kurum bakımında olan çocukların başlanma stillerinin aile yanında olan çocuklarla benzer olup-olmadığının araştırılması ve çocukların başlanma stillerinin zihin kuramı becerisi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya ÇEKOM'da kalan 54 çocuk (kurum grubu), aile yanında olup bir etüd merkezinde eğitim alan 33 çocuk (kontrol grubu) ve aile yanında olup psikiyatri poliklinik başvurusu olan 34 çocuk (poliklinik grubu) dahil edildi. Çalışmaya katılan çocuk-ergenlerin, zihin kuramı becerileri Gözlerden Zihin Okuma testi ve Gaf testi, başlanma stili İlişki Ölçekleri Anketleri ile değerlendirilmiştir. Güvenli başlanma, kontrol grubu, kurum grubu, poliklinik grubunda sırasıyla %27,3, %22,2, %5,9 oranlarında olup; kontrol grubu ve poliklinik grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,011). Kurumda kalan çocukların kurum bakımına alınma nedenlerine göre başlanma stiline bakıldığında, kurumda kalma gerekçesi istismar olanlarda kaygılı başlanma (%36,4), olmayanlarda ise kayıtsız başlanma (%55,6) en sık görülen başlanma stiliydi (p=0,018). Kız çocuklarında güvenli başlanma oranı (%14) erkek çocuklarından (%31,4) daha düşük bulunmuştur (p=0,040). Başlanma stilleri ile Gaf testi puanları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çocuğun kaldığı kurum bakımının özelliklerinin ne kadar önemli olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Özellikle her evde sabit bakım verenlerin olduğu ÇEKOM'da kalan çocukların, aile yanında olan çocuklara yakın güvenli başlanma oranına sahip olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Başlanma stili. Güvenli başlanma. Kurum bakımı. Zihin kuramı.

Children and Adolescents Staying with Family and in Institutional Care: Assessment of Attachment Styles and Theory of Mind Skills

ABSTRACT

Attachment is a basic bond that develops between the primary caregiver and the child. One cognitive ability that is particularly likely to be associated with attachment is 'theory of mind'. The study aims to investigate whether the attachment styles of children in the Children's Houses Coordination Center Directorate (CHCCD) are similar to those of children in family and to evaluate the relationship between children's attachment styles and theory of mind skills. The current study was included 54 children staying in CHCCD (institutional group), 33 children staying with family (control group), and 34 children staying with family who were admitted to a psychiatry outpatient (outpatient group). Children and adolescents participating in the study were administered Reading The Mind in the Eyes test and the Faux Pas test to evaluate their theory of mind skills, and the Relationship Scales Questionnaire to determine their attachment style. Secure attachment rates were 27.3%, 22.2%, and 5.9% in the control, institution and outpatient group, respectively; a significant difference was found between the control group and outpatient group (p=0.011). When the attachment style of the children staying in the institution is examined according to the reasons for being taken into institutional care, anxious attachment was the most common in children who stayed in the institution due to abuse (36.4%), and avoidant attachment was most common in those who stayed in the institution without abuse (55.6%) (p=0.018). The secure attachment rate in girls (14%) was found to be lower than in boys (31.4%) (p=0.040). No significant difference was observed between attachment styles and Faux Pas test scores (p>0.05). The current study has shown how important the characteristics of institutional care for the child are. It is a considerable finding that children staying in CHCCD, where there are with fixed caregivers in each house, have a secure attachment rate close to children staying with family.

Keywords: Attachment style. Secure attachment. Institutional care. Theory of mind.

Geliş Tarihi: 21. Temmuz. 2023

Kabul Tarihi: 31. Ağustos. 2023

Dr. Mehtap EROĞLU
Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,
Hatay.
Tel: 0507 173 57 58
E-posta: drmehtap.eroglu@gmail.com

* "13th International Congress on Psychopharmacology & International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology (ICP 2022)" kongresinde (Antalya, 9-12 Kasım 2022) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehtap EROĞLU: 0000-0002-5879-9412

Neşe YAKŞI: 0000-0002-6175-2359

Ümmügülsüm GÜNDOĞDU: 0000-0001-6327-4808

Bireyler çevreleriyle etkileşim kurabilmek için diğer insanları anlama ve onların davranışlarını tahmin etme yeteneklerini kullanmaktadır. Bu yetenek, birincil bakım veren kişi ile kurulan ilişki ile doğumdan itibaren gelişmeye başlar. Kişinin kendinden farklı olarak diğer insanların dünya ile ilgili gerçek ya da yanlış olabilecek alternatif temsillere sahip olabileceklerini anlaması zihin kuramı becerisi ile ilgilidir¹. Zihin kuramı başkalarının düşünceleri, inançları, arzuları ve niyetleri gibi zihinsel durumlarını anlamlandırma, bunun sonucunda başkalarının söylediklerini yorumlama, davranışlarını sezebilme ve bir sonraki adımda yapabileceklerini tahmin etme becerisi olarak tanımlanmaktadır².

Bağlanma, çocuk ile birincil bakım veren kişi arasında gelişen ilişkide, çocuğun bakım veren kişiyle yakınlık arayışı ile kendini gösteren, özellikle stres durumlarında belirginleşen, tutarlılığı ve sürekliliği olan duygusal bir bağdır³. Bağlanma biçimi yaşamın erken dönemlerinde belirlenip süreklilik gösterir ve kişinin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsünü şekillendirir⁴. İlk temel ilişki olan anne-çocuk ilişkisinde ortaya çıkan yetersizlikler ya da meydana gelen aksamalar bağlanmayı olumsuz yönde etkiler⁵. Güvensiz bağlanma sonucu gelişen olumsuz içsel temsiller, bireyin kendi, diğerleri ve dünyaya ilişkin bilgileri yanlış işlemesine, başkalarının zihinsel durumu ile ilgili hatalı çıkarımlar yapmasına neden olabilmektedir⁶. Bartholomew ve Horowitz'in bireyin kendisi ve başkaları hakkında olumlu ya da olumsuz temsillere sahip olmasına göre yaptığı sınıflamada: güvenli, kayıtsız, saplantılı ve korkulu olmak üzere dört bağlanma stili vardır⁷.

Bağlanma teorisine göre, insanlar duygusal olarak önemli diğer kişilerle (ebeveynleri, arkadaşları veya partnerleri gibi) kurdukları ilişkilerden deneyime dayalı zihinsel temsillerini geliştirirler⁸⁻¹⁰. Bağlanma ilişkilerinin bu zihinsel temsillerinin, insanların bilgileri algılama, bunlara katılma ve işleme biçimlerini etkilediği düşünülmektedir¹¹. Bu nedenle bağlanma teorisi, temelde bağlanma ile bilişsel yetenekler ve süreçler arasında iki yönlü bir nedensel ilişki olduğunu akla getirir¹². Bağlanma ile ilişkili olması özellikle muhtemel olan bir bilişsel yetenek, 'zihin kuramı' becerisi'dir¹³. Buna göre, bağlanma ve "zihin kuramı" arasındaki ilişki üzerine literatürde, genellikle bağlanmanın kalitesindeki farklılıkların zihinselleştirmenin sıklığında, karmaşıklığında ve doğruluğunda farklılıklar yarattığı varsayılır¹⁴. Birincil bakım verenle kurulan bağlanma ilişkisi, çocuğun başkalarının zihinsel temsillerini kavrayabilmesi ve bununla ilişkili olarak kendi davranışlarını yönlendirebilmesi için ipuçları sağlamaktadır.

Yetersiz veya kötü bakım, bağlanma bozukluklarının gelişiminin altında yatan başlıca nedendir¹⁵. Bağlanma bozukluğu yaygınlık oranları, kurumlarda büyüyen çocuklarda en yüksektir (çocukların yaklaşık üçte

ikisine kadar)^{16,17}. Bunun önemli bir nedeni, kurum bakımındayken seçici ve devam eden bakıcıların bulunmamasıdır¹⁸. Diğer önemli neden, kurum bakımına alınan çocukların geçmiş öykülerinde ihmal veya istismarın olmasıdır. Özellikle Türkiye için belirtecek olursak, ülkemizde koruyucu önleyici sosyal hizmet modellerinin yetersiz olması nedeniyle korunmaya muhtaç çocuk, çoğu zaman uzun süre kötü muameleye maruz kalmış bir şekilde, örselenmiş ve ihmal edilmiş olarak kurum bakımına alınmaktadır¹⁹. Ülkemizde kurum bakımında olan çocukların, ÇODEM (Çocuk Destek Merkezi), ÇES (Çocuk evleri Sitesi, eski adı ile sevgi evleri), ÇEKOM (Çocuk Evleri Koordinasyon Merkezi) olarak adlandırılan kurumlarda barınması sağlanmaktadır (Çocuk Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2017). ÇEKOM, korunmaya muhtaç çocukların toplu yaşanan mekânlar yerine "Çocuk Evi" adı altında en çok 6-8 çocuğun barınıp yaşamlarını sürdürebileceği, toplu yaşamın getirdiği olumsuzlukları yaşamadan, arkadaşlık, komşuluk ve mahalle gibi kavramları yaşayarak öğrenebileceği, toplumla iç içe gençlerin yetişebileceği bir imkân sağlayan hizmet modelidir. Çocuk evleri, korunmaya muhtaçlık alanında yeni hizmet modeli olmakla birlikte çocuğun topluma uyum sağlaması için çocuk yararına en uygun bakım stilidir. Bu korunma stilinde her evde sabit bakım verenlerin olması, aile ortamına yakın bir hizmet verme potansiyeli taşıyıp güvenli bağlanma oluşması açısından daha yararlıdır.

Bu çalışmada, sabit bakım-verenlerin olduğu ÇEKOM'da kalan kurum bakımındaki çocuklar, ailesinin yanında olup psikiyatri poliklinik başvurusu olan çocuklar ve kontrol grubu olarak da ailesinin yanında olup bir etüd merkezinde eğitim gören çocuklar değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, ÇEKOM'da kurum bakımında olan çocukların bağlanma stillerinin aile yanında olan çocuklarla benzer olup olmadığının araştırılması ve çocukların bağlanma stillerinin zihin kuramı becerisi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Katılımcılar ve Prosedür:

Çalışma tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Çalışmamıza Niğde Aile ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü'ne bağlı faaliyet gösteren Çocuk Koordinasyon Merkezi'nde (ÇEKOM) kalan 54 çocuk, Hatay'da ailesinin yanında olup bir etüd merkezinde eğitim gören 33 çocuk ve Hatay'da ailesinin yanında olup psikiyatri poliklinik başvurusu olan 34 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 9-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlere zihin kuramı becerilerini değerlendirmek üzere Gözlerden Zihin Okuma testi ve Gaf testi, bağlanma stili belirlemek için İlişki Ölçekleri Anketi uygulanmış

Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı

olup, araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu kurum görevlisi tarafından doldurulmuştur. Çalışmada kullanılan ölçekleri anlamasını engelleyebilecek tanıları olan çocuklar (otizm, entelektüel yeti yitimi, özgül öğrenme güçlüğü gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir. Gerekli kurum izinleri ve Etik kurul izni (Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Karar No:2019/01-13) alınmıştır.

Metin akışı içerisinde gruplar aşağıdaki şekilde belirtilecektir:

- ÇEKOM'da kalan grup = *kurum grubu*
- Ailesinin yanında olup bir etüd merkezinde eğitim gören = *kontrol grubu*
- Ailesinin yanında olup psikiyatri poliklinik başvurusu olan = *poliklinik grubu*

Kullanılan Ölçekler:

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi, GZO) (Reading The Mind in the Eyes Test): Gözler testi, kişinin göz ifadesine bakarak basit duyguların ötesine giden zihinsel durumunu anlama yetisini değerlendirir²⁰. İlk kez Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından 1997'de geliştirilmiş ve 2001'de yeniden gözden geçirilmiş, geliştirilmiş formu yayınlanmıştır. Zihin kuramının önemli bir yönü olan "zihin okuma" yetilerini değerlendirdiği düşünülmektedir. Bu test katılımcının kendisini diğerinin yerine ne kadar iyi koyabildiğini ve onların zihinsel durumlarını ne ölçüde kavrayabildiğini test etmek amaçlı tasarlanmıştır. Toplam 28 adet, sadece göz bölgesinin görüldüğü fotoğrafları içerir. Yanıtlar dört seçeneklidir. Gözlerden zihin okuma testi Alev Girli tarafından Türkçeleştirilmiş ve geçerliliği yapılmıştır, yeterli iç tutarlılık güvenilirliğe (0.72) sahip olduğu gösterilmiştir²¹.

Gaf Testi (Faux Pas): Baron-Cohen ve ark. (1999), yüksek zihinsel atıfları değerlendirmek için bir faux pas görevini kullanmışlardır²². Gaf yapmayı fark etme, gelişimsel olarak en karmaşık yetenek olarak kabul edilmektedir ve ince zihin teorisi bozukluklarının iyi bir ölçüm aracı olarak kabul edilmektedir. Gaf yapma bir insanın söylememesi gereken bir şeyi bilmeden ya da farkında olmadan söylemesi durumunda meydana gelir. Bir gaf yapma durumunun anlaşılabilmesi için kişilerin iki ruhsal durumu temsil etmesi gerekir^{23,24}. Baron-Cohen ve ark. (1999) tarafından oluşturulan Gaf Tanıma Testi (Faux Pas Recognition Test) Çocuk Versiyonu 10 adet gaf hikâyesi ve 10 adet kontrol hikâyesinden oluşmaktadır. Çocuklara gaf hikâyeleri ve gaf içermeyen kontrol hikâyeleri karışık olarak anlatılarak dört adet soru sorulmaktadır: "Faux pas Algılama Sorusu, Tanımlama Sorusu, Anlama Sorusu, Yanlış İnanç Sorusu"²². Çalışmamızda Kontrol sorularından alınan puanı Gaf-K, Gaf sorularından alınan puanı Gaf, ikisinin toplamı olan toplam puanı ise Gaf toplam olarak belirttik.

İlişki Ölçekleri Anketi (İÖA) (Relationship Scales Questionnaire; RSQ): Griffin ve Bartholomew (1994), tarafından geliştirilmiştir²⁵. Ölçeğin Türkçeye uyarlaması Sümer ve Güngör (1999)²⁶, tarafından yapılmıştır. İlişki Ölçekleri Anketi, 17 maddeden oluşmaktadır ve dört bağlanma stilini (güvenli, kayıtsız, korkulu, saplantılı) ölçmeyi amaçlamaktadır. Katılımcılar, her bir maddenin kendilerini ve yakın ilişkilerdeki genel tutumlarını ne derece tanımladığını 7 basamaklı bir ölçek üzerinde işaretlemişlerdir. (1=beni hiç tanımlamıyor; 7=tamamıyla beni tanımlıyor). Ölçekte, güvenli ve kayıtsız bağlanma stilleri beşer maddeyle ölçülürken saplantılı ve korkulu bağlanma stilleri dörder madde ile ölçülmektedir. Bir madde ters kodlanarak iki alt boyutta kullanılmaktadır. Buna göre 1., 4., 9. ve 14. sorular korkulu stili, 2., 5., 12., 13. ve 16. sorular kayıtsız stili, 3., 7., 8., 10. ve 17. sorular güvenli stili, 5 (recode), 6., 11., 15. sorular saplantılı stili ölçmektedir. Dört bağlanma stilini yansıtan sürekli puanlar bu stilleri ölçmeyi hedefleyen maddelerin toplanmasından ve bu toplamın her bir alt ölçekteki madde sayısına bölünmesinden elde edilmektedir. Böylece alt ölçeklerden alınabilecek puanlar 1 ile 7 arasında değişmektedir. Bu yolla elde edilen sürekli puanlar katılımcıları bağlanma stilleri içerisinde gruplandırmak için de kullanılmaktadır. Gruplandırma sürecinde her bir katılımcı, en yüksek puana sahip olduğu bağlanma kategorisine atanmaktadır²⁷.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için Epi Info programı kullanılmıştır. Çalışmanın tanımlayıcı analizlerinde frekans, yüzde, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher Exact testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. P değeri için 0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma örneklemini oluşturan çocukların %71'i kızdır ve yaş ortanca (min-maks) değeri 15 (9-18)'dir. Aile yanında olup psikiyatri polikliniğine başvuran çocukların %68'i psikiyatrik bir tanı aldı. Psikiyatrik tanıları içinde en sık Anksiyete Bozukluğu (%18) ve Depresif Bozukluk (%18) yer almaktaydı (Diğer psikiyatrik tanıları ve yüzde dağılımları ise Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: %15, Obsesif Kompulsif Bozukluk: %7, Konversif Bozukluk: %7 ve diğer tanıları-Uyum Bozukluğu-PTSB-Panik Bozukluk-Enürezis Nokturna-Enkoprezis-Davranış Bozukluğu şeklindeydi). Tüm gruplardaki çocuklar

beraber değerlendirildiğinde güvenli bağlanma oranı %19'dur. Poliklinik grubunda; psikiyatrik tanı alanlarla (%4,3), psikiyatrik tanı olmayanlarla (%9,1) arasında güvenli bağlanma oranı istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

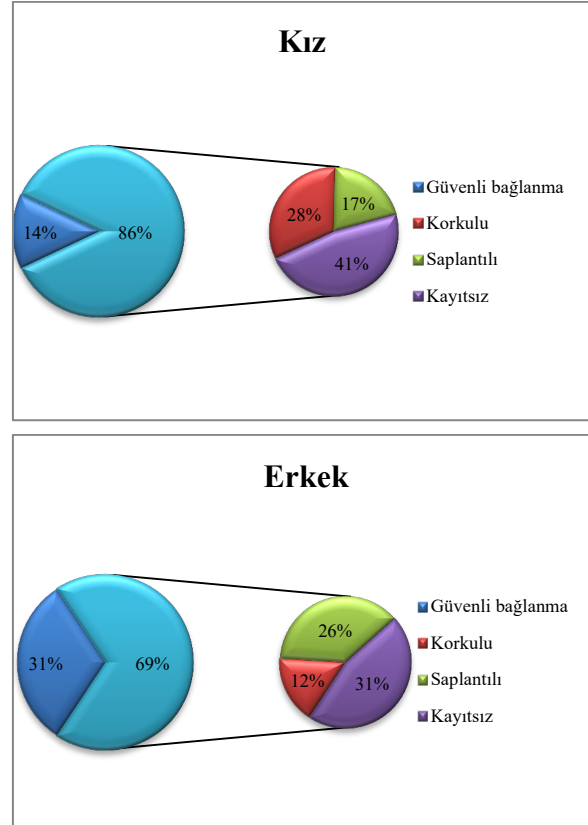
Gruplar bağlanma stilleri açısından değerlendirildiğinde; kurum grubunda kayıtsız bağlanma (%38.9); kontrol grubunda kayıtsız bağlanma (%45.5) ve poliklinik grubunda saplantılı bağlanma (35.3) en sık bulunmuştur ($p=0.015$). Poliklinik grubunda kaygılı bağlanma (%29.4) ile kayıtsız bağlanma (%29.4) oranları da yüksek olarak saptanmıştır. Güvenli bağlanma sıklığı ise kontrol grubu, kurum grubu ve psikiyatri grubunda sırasıyla %27.3, %22.2 ve %5.9 olarak bulunmuştur (Tablo I). Post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında, bu farkın kontrol grubu ve psikiyatri grubu arasındaki farktan kaynaklandığı gösterilmiştir ($p=0,011$).

Tablo I. Kurum bakımında olup olmama ile bağlanma stilleri arasındaki ilişki

	Güvenli Bağlanma	Korkulu Bağlanma	Saplantılı Bağlanma	Kayıtsız Bağlanma	p değeri*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ÇEKOM'da kalan çocuklar (kurum grubu)	12 (22.2)	15 (27.8)	6 (11.1)	21 (38.9)	0.015
Ailesinin yanında olup özel bir eğitim kurumunda eğitim gören (kontrol grubu)	9 (27.3)	3 (9.1)	6 (18.2)	15 (45.5)	
Ailesinin yanında olup psikiyatri poliklinik başvurusu olan (poliklinik grubu)	2 (5.9)	10 (29.4)	12 (35.3)	10 (29.4)	
Toplam	23 (19.0)	28 (23.1)	24 (19.8)	46 (38.0)	

*Chi-square Test

Kız çocuklarında güvenli bağlanma oranı (%14) erkek çocuklarından (%31,4) daha düşük bulunmuştur ($p=0.040$) (Şekil 1). Güvenli bağlanma olan çocuklardaki yaş ortanca değeri 15 (10-18) olarak bulunmuş olup, diğer bağlanma stillerindeki çocukların yaş dağılımı [kaygılı bağlanma 16 (10-18), saplantılı bağlanma 13 (9-18) ve kayıtsız bağlanma 16 (9-18)] ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0.05$).



Şekil 1.
Cinsiyete göre bağlanma stilleri

Kurum bakımında olan çocuklarda, kurumda kalma gerekçesi istismar olan ve olmayanlarda güvenli bağlanma oranları benzer olsa da istismar olanlarda en sık korkulu bağlanma (%36,4), olmayanlarda ise kayıtsız bağlanma (%55,6) en sık görülen bağlanma stilleri idi ($p=0.018$). Güvenli bağlanma olan grupta Gaf, Gaf-K, GZO puanları ortanca değerleri (sırasıyla 6,6,19) güvenli bağlanma olmayan gruptaki çocukların Gaf, Gaf-K, GZO puanları ortanca değerleri (sırasıyla 5,6,20) ile istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Gaf, Gaf-K, Gaf toplam ve GZO puanları arasındaki korelasyon testinde, Gaf-K ve Gaf toplam puanı ile GZO puanı arasında sırasıyla orta pozitif ($r=0.386$, $p<0.001$) ve düşük pozitif ($r=0.243$, $p=0.011$) korelasyon saptanmıştır (Tablo II).

GZO puanı kızlarda (20 (11-26)) erkeklerden (19 (7-24)) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$). Gaf, Gaf-K, Gaf toplam puanları cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. Gaf-K puanı ile aile arasındaki ilişkiye bakıldığında kurum çocuklarında Gaf-K puanı 5 (0-8) bulunurken, anne baba boşanmışlarda 5,5 (0-9), anne baba birlikte olanlarda 6 (1-10) ve anne babadan biri vefat edenlerde 7 (4-9) olarak bulunmuştur ($p=0,004$).

Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı

Tablo II. GAF, GAF-K, GAF Toplam ve GZO puanları arasındaki korelasyon

		GAF	GAF.K	GAF.Toplam	GZO Puanı
GAF puanı	r		-0,071	0,754	-0,014
	p		0,458	0,000	0,886
GAF-K puanı	r	-0,071		0,559	0,386
	p	0,458		0,000	0,000
GAF Toplam	r	0,754	0,559		0,243
	p	0,000	0,000		0,011
GZO Puanı	r	-0,014	0,386	0,243	
	p	0,886	0,000	0,011	

Tartışma ve Sonuç

Sabit bakım-verenlerin olduğu ÇEKOM'da kalan kurum bakımındaki çocukları, ailesinin yanında olan iki farklı grup ile (aile yanında olup psikiyatri başvurusu olan ve aile yanında olup bir etüd merkezinde eğitim gören çocuklar) bağlanma stili ve zihin kuramı becerisi açısından karşılaştıran çalışmamızda; beklenenin aksine kurum bakımında olan çocukların güvenli bağlanma stili oranları gruplar arasında en düşük olarak saptanmamıştır. Çalışmamızda İlişki Ölçekleri Anketi kullanılarak bakılan güvenli bağlanma stili oranları; Çocuk Evi olarak adlandırılan kurum bakımında olan çocuklarda %22,2, kontrol grubundaki çocuklarda %27,3, poliklinik grubundaki çocuklarda %5,9 olarak saptanmıştır. Sümer ve Güngör'ün aynı ölçeği kullanarak üniversite öğrencisi olan Türk örneklemini üzerinde psikometrik incelemesini yaptıkları çalışmada; güvenli bağlanma %36, kayıtsız bağlanma %15, saplantılı bağlanma %30 ve korkulu bağlanma %19 bulunmuştur²⁶. Çalışmamızda kurum bakımında olan çocukların güvenli bağlanma oranlarının, kontrol grubu ile benzer oranlara sahip olması ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaması; Çocuk Evi bakım stilinde bakım-verenlerin sabit olmasının aile yanında büyüyen çocuklara benzer bir bakım sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir. Bowlby'e göre²⁸, birey bakım veren kişi ile kurduğu ilişkisini içselleştirmekte; kendisi ve diğer insanlar hakkında zihinsel temsiller oluşturmaktadır. Bebeğin, bakım veren kişi ile yaşadığı tekrarlayan etkileşimleri sonucunda, bebekler ne bekleyeceklerini öğrenerek davranışlarını buna göre düzenlerler. Bowlby, bu beklentilere "içsel çalışan modeller" adını vermiştir ve bu modelin iki temel boyutu vardır; buna göre bağ kurulan bakım verenin bebeğin ihtiyaçlarına cevap verebiliyor olup ulaşılabilir olması, bebeğin kendisini bakım vereni ve diğerleri tarafından sevilmeğe değer birisi olarak görüp görmemesi önemlidir. Bakım verene ihtiyaç duyulduğunda, bakım veren çocuğun

ihtiyaçlarına duyarlı olursa çocuk kendisine karşı sevgiyi hak ettiğine dair bir içsel çalışan model geliştirirken bakım verenine dair onun sevgi dolu olarak algılandığı içsel çalışan model geliştirecektir. Ancak ebeveyni çocuğun ihtiyaçlarına karşı duyarsız olursa çocuk kendisini değersiz olarak algılayarak ebeveynini de uzak ve reddedici olarak algılayacaktır²⁹. Bu algılar, bağlanma stillerini belirlemektedir³⁰. Temel bakımveren bebeğine karşı davranışları, bebeğin güvenli ya da güvensiz bağlanma biçimini belirlemektedir. İlgili ve sıcak davranışları güvenli bağlanma oluştururken, ilgisiz davranması güvensiz bağlanmaya sebep olacaktır³¹. Standart kurum bakımı stilinde bakım verenlerin sürekli değişmesi nedeni ile güvenli bağlanmanın toplum tabanlı çalışmalara göre daha düşük olması beklenen bir durumdur^{16,17}.

Poliklinik grubundaki çocuklarda güvenli bağlanma oranının, diğer gruplara oranla en düşük olması ve kontrol grubu ile aralarına istatistiksel olarak anlamlı farklılık olması aslında şaşırtıcı bir durum değildir. Çünkü bilinmektedir ki; güvensiz bağlanma biçimi yaşamın ilerleyen dönemlerinde psikopatoloji oluşmasına etken olurken, güvenli bağlanma yaşamın daha sağlıklı sürdürülmesiyle ilişkilendirilmiştir³². Poliklinik grubundaki çocuklar, %68 oranında psikiyatrik bir tanı almıştır. Psikiyatrik tanıları bakıldığında en sık Anksiyete Bozukluğu ve/veya Depresif Bozukluk tanıları olduğu; bağlanma stillerine bakıldığında korkulu bağlanma ve kayıtsız bağlanmanın yüksek oranlarda olduğu görülmektedir. Güvensiz bağlanma biçimlerinden korkulu bağlanmanın Anksiyete Bozukluğu ve Depresif Bozukluk ile ilişkili olduğu alan yazındaki çalışmalarda gösterilmiştir³². Çalışmamızda psikiyatri poliklinik başvurusu olanların çok büyük bir kısmında Anksiyete Bozukluğu ve Depresif Bozukluk başta olmak üzere psikopatoloji varlığı tespit edilmiş olmakla birlikte, bu grupta sık görülen korkulu bağlanma ve kayıtsız bağlanma stili ile psikopatoloji arasında istatistiksel olarak bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda bu gruba dahil edilen örneklem sayısının az olmasının bu durum ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kurum bakımında olan çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklarda en sık görülen bağlanma stili ise kayıtsız bağlanma olarak saptandı. Kontrol grubunda kayıtsız bağlanma oranının, güvenli bağlanma oranından daha yüksek olması beklenmeyen ve şaşırtıcı bir bulgu olup; örneklem sayısının yeterli olmaması, aynı etüd merkezinden dahil edilmeleri nedeniyle benzer aile yapısına sahip olabilecekleri, gönüllük esasına göre çalışmaya alınmalarının görüşmeye ihtiyacı olduğunu düşünenlerin katılmasına neden olmuş olabileceği gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Cinsiyet açısından bakıldığında alan yazında uyumlu olarak^{33,34}, erkek çocuklarında kız çocuklarına oranla daha yüksek oranda güvenli bağlanma olduğunu tespit ettik. Alan yazında, erkeklerin güvenli bağlanma

düzeyinin kadınlardan daha yüksek olmasının nedeni geleneksel Türk ailelerinin kız ve erkek çocuklarını yetiştirme stillerine bağlanmıştır. Buna göre erkek çocuklarına kız çocuklarına göre daha fazla ilgi gösterildiği düşünülürse, anne ile erkek çocuğun ilişkisinin kız çocuklarına göre daha tutarlı olması beklenen bir bulgudur³⁴. Çalışmamızda GZO testinde kız çocuklarının erkeklerden daha yüksek puanlar aldıkları tespit edilmiştir. Zihin kuramı becerilerinin incelendiği araştırmalarda cinsiyet farklılıklarının büyük ölçüde kız çocukları lehine ortaya çıktığı görülmektedir. Yine alan yazında yer alan bir çalışmada kız çocukların zihin kuramı puan ortalamalarının erkek çocuklara göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ortaya çıkmıştır³⁵.

Bağlanma ve "zihin kuramı" arasındaki ilişki üzerine literatürde, genellikle bağlanmanın kalitesindeki farklılıkların zihinselleştirmenin (mentalizasyon) sıklığında, karmaşıklığında ve doğruluğunda farklılıklar yarattığı varsayılır¹⁴. Bu nedenle bağlanma stili ile zihin kuramı becerisini ölçen Gaf testi ve GZO testi arasında bir ilişki olması beklenir. Çalışmamızda muhtemelen örneklem sayısının yeterli olmaması nedeni ile güvenli-güvensiz bağlanma ya da güvenli-korkulu-saplantılı-kayıtsız bağlanma şeklinde bir sınıflama ile Gaf testi puanları ve GZO testi puanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gaf testi ile GZO testi arasındaki korelasyona bakıldığında; Gaf-K ile GZO arasında orta pozitif korelasyon, Gaf-toplam ile GZO arasında düşük pozitif korelasyon saptanmıştır. Her iki testin de zihin kuramı becerisini ölçtüğünü düşündüğümüzde aradaki bu korelasyon beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda kurum bakımında olan çocuklarda cinsel istismar varlığı ile bağlanma stilleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; istismara uğrayan grupta korkulu bağlanma daha sık olarak tespit edilmiştir. İstismar ve ihmal önemli stres kaynaklarıdır. İstismarcı bir çevrede büyüyen çocuk, başkalarının korumadığı kendisini korumak zorundadır. Travmaya sebep olan yaşantılar bağ kurma sistemlerini etkileyerek kişinin çaresizlik hissetmesine sebep olur³⁶. Çocukluk çağı travmatik yaşantılarının artmasıyla kaygı boyutunda artış olmaktadır. Bağlanma stilleri ile çocukluk çağı travmaları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, korkulu bağlanmanın cinsel istismar ile ilişkisi olduğu saptanmıştır³⁷.

Sonuç olarak; kurum bakımı stiline önemli olduğu ve aile yanında olan çocuklara benzer bakım sağlayabilmek için en azından bakım verenlerin sabit olduğu bir kurum düzeninin oluşturulmasının önemli olduğu kanaatindeyiz. Çocuğun kurum bakımının hangi şeklinde kaldığının ne kadar önemli olduğunu çalışmamızda görmüş bulunmaktayız. Özellikle her evde sabit bakım verenlerin olduğu ÇEKOM'da kalan çocukların, aile yanında olan çocuklara yakın güvenli

bağlanma oranına sahip olması göz önünde bulundurulması gereken bir bulgudur. Ayrıca psikiyatri poliklinik başvurusu olanlarda daha fazla güvensiz bağlanma olduğu çalışmamızda dikkat çekici diğer bir bulgudur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları:

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir çalışma olması, örneklem sayısının yetersiz olması, psikiyatri poliklinik başvurusu dışında olan diğer grupların psikiyatrik tanı açısından taranmamış olması yer almaktadır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen katılımcılardan kurum bakımında olan çocukların yaş ve cinsiyet dışındaki sosyodemografik verilerinin tamamına ulaşamadığı için yaş ve cinsiyet dışındaki bağlanma stilini etkileyebilecek diğer parametreler açısından değerlendirme yapılamamıştır. Çocuk Evi olarak bilinen ÇEKOM'daki çocukların değerlendirilmiş olduğu bilindiği kadarıyla ilk çalışma olması, aile yanında olan fakat psikiyatrik başvurusu olan üçüncü bir grubun karşılaştırmada yer alması ise önemli güçlü yanlarındanır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Etik Kurulu
Onay Tarihi: 30/01/2019
Karar No: 2019/01-13

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E., Ü.G.; Veri toplama ve işleme: M.E., Ü.G., N.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.E., N.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E., N.Y., Ü.G.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Özel olarak teşekkür edeceğimiz kurum ya da kişi yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Smith R. Development of theory of mind from ages four to eight: The University of Maine; 2009.
2. Wellman HM. The child's theory of mind: The MIT Press; 1992.
3. Thompson RA. Attachment theory and research. The Oxford Handbook of Developmental Psychology, Vol 21991.
4. Hamilton CE. Continuity and discontinuity of attachment from infancy through adolescence. Child development. 2000;71(3):690-4.
5. Nakash-Eisikovits O, Dutra L, Westen D. Relationship between attachment patterns and personality pathology in adolescents. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2002;41(9):1111-23.
6. Ontai LL, Thompson RA. Attachment, parent-child discourse and theory-of-mind development. Social Development. 2008;17(1):47-60.
7. Bartholomew K, Horowitz LM. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. Journal of personality and social psychology. 1991;61(2):226.
8. Bowlby J. 1982. Attachment and loss. 1969;1.
9. Bowlby J. Attachment and Loss: Separation, Vol. 2 New York. NY: Basic Books [Google Scholar]. 1973.

Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı

10. Bowlby J. Attachment and loss: Vol. III. Loss. New York: Basic Books; 1980.
11. Mikulincer M, Shaver PR. Attachment in adulthood: Structure, dynamics, and change: Guilford Press; 2007.
12. Stievenart M, Roskam I, Meunier JC, Van de Moortele G. The reciprocal relation between children's attachment representations and their cognitive ability. *International Journal of Behavioral Development*. 2011;35(1):58-66.
13. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and brain sciences*. 1978;1(4):515-26.
14. Dykas MJ, Cassidy J. Attachment and the processing of social information across the life span: theory and evidence. *Psychological bulletin*. 2011;137(1):19.
15. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
16. Oliveira PS, Soares I, Martins C, et al. Indiscriminate behavior observed in the strange situation among institutionalized toddlers: Relations to caregiver report and to early family risk. *Infant Mental Health Journal*. 2012;33(2):187-96.
17. Zeanah CH, Smyke AT, Koga SF, Carlson E, Group BEIPC. Attachment in institutionalized and community children in Romania. *Child development*. 2005;76(5):1015-28.
18. Smyke AT, Dumitrescu A, Zeanah CH. Attachment disturbances in young children. I: The continuum of caretaking casualty. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(8):972-82.
19. Karatas Z. Effects of residential care on children in terms of attachment theory. *Journal of International Social Research*. 2017;10(54).
20. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(2):241-51.
21. Girli A. Psychometric properties of the Turkish child and adult form of "Reading the Mind in the Eyes Test". *Psychology*. 2014;2014.
22. Baron-Cohen S, O'riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999;29(5):407-18.
23. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*. 1998;10(5):640-56.
24. Perner J, Lang B. Development of theory of mind and executive control. *Trends in cognitive sciences*. 1999;3(9):337-44.
25. Griffin DW, Bartholomew K. The metaphysics of measurement: The case of adult attachment. 1994.
26. Sümer N, Güngör D. Yetişkin bağlanma stilleri ölçeklerinin Türk örneklemini üzerinde psikometrik değerlendirmesi ve kültürlerarası bir karşılaştırma. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14(43):71-106.
27. Sümer N. Yetişkin bağlanma ölçeklerinin kategoriler ve boyutlar düzeyinde karşılaştırılması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2006;21(57):1.
28. Bowlby J. Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger. Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger: London: The Hogarth press and the institute of psycho-analysis; 1973. p. 1-429.
29. Kaya Balkan İ. Bağlanma stillerinin evlilik ilişkisi üzerindeki etkisi (Yayınlanmamış Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2009.
30. Sümer N, Güngör D. Çocuk yetiştirme stillerinin bağlanma stilleri, benlik değerlendirmeleri ve yakın ilişkiler üzerindeki etkisi. *Türk psikoloji dergisi*. 1999;14(44):35-58.
31. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall SN. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation: Psychology Press; 2015.
32. Kesebir S, Kavzoğlu SÖ, Üstündağ MF. Bağlanma ve psikopatoloji. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3(2):321-42.
33. Çağatay SE, Özerk H. Üniversite Öğrencilerinin Çocukluk Çağı Travmatik Yaşantı Düzeyleri ile Bağlanma Stilleri ve Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Turkish Studies-Social Sciences*. 2021;16(3):1161-77.
34. Yıldız C. Üniversite öğrencilerinin geçmişte yaşadıkları ayrılık kaygısı ile bağlanma stilleri arasındaki ilişkinin incelenmesi üzerine bir araştırma. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi Konya: Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. 2008.
35. Calero CI, Salles A, Semelman M, Sigman M. Age and gender dependent development of Theory of Mind in 6-to 8-years old children. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:281.
36. Öztürk E. Travma ve dissosiyasyon: Dissosiyatif kimlik bozukluğunun psikoterapisi ve aile dinamikleri: Nobel Tıp Kitabevi; 2017.
37. Dicle Ö. Yakın İlişkilerde Kaygı ve Kaçınma Boyutlarının Bağlanma Stilleri ve Çocukluk Çağı Travmaları ile İlişkisi. Unpublished Master's Dissertation) Haliç Üniversitesi Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul. 2021.

İntestinal Endometriozis Tanılı Olguların Klinikopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

Rabia DÖLEK¹, Nesrin UĞRAŞ¹, Özgen IŞIK²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Ekstrapelvik endometriozis, endometrial glandüler ve/veya stromal komponentin ekstrauterin lokalizasyonlarda bulunması olarak tanımlanmakta olup en sık gastrointestinal sistemde görülmektedir. Biyopsi örneğinde endometrial gland ve stroma varlığında endometriozis yönünde tanı vermek zor olmasa da, endoskopik biyopsi materyalleri genellikle endometriozis tanısı için yeterli doku içermemektedir. Çalışmamızda intestinal endometriozis olgularımızda, intestinal epitelde ve endometriozis odağında gözlenen histomorfolojik bulgular belirlenmiş ve endometriozis odağının bulunduğu lokalizasyon ile ilişkisi araştırılmıştır. Endometriotik odağın lokalize olduğu intestinal tabaka ile intestinal epitelde görülen mikroskopik değişikliklerin birbiri ile ilişkili olduğu saptanmış olup, bu mikroskopik değişikliklerin inflamatuvar bağırsak hastalığı, iskemik kolit, karsinoma gibi antitelerin taklitçisi olabileceği dikkat çekmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis. İntestinal endometriozis. Patoloji.

Evaluation of Clinicopathological Findings of Cases Diagnosed With Intestinal Endometriosis

ABSTRACT

Extrapelvic endometriosis is defined as the presence of endometrial glandular and/or stromal components in extrauterine localizations and is most commonly seen in the gastrointestinal tract. Although it is not difficult to diagnose endometriosis in the presence of an endometrial gland and stroma, endoscopic biopsy materials generally do not contain sufficient tissue for the diagnosis of endometriosis. In our study, histomorphological findings observed in the intestinal epithelium and endometriosis focus were determined in our intestinal endometriosis cases. The relationship between these findings and the localization of the endometriosis focus was investigated. It has been determined that the intestinal layer where the endometriotic focus is localized and the microscopic changes seen in the intestinal epithelium are related to each other, and it has been noted that these microscopic changes may mimic entities such as inflammatory bowel disease, ischemic colitis, and carcinoma.

Keywords: Endometriosis. Intestinal endometriosis. Pathology.

Endometriozis, endometrial glandüler ve/veya stromal komponentin ekstrauterin lokalizasyonlarda bulunması olarak tanımlanmaktadır¹. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkilemektedir². Östrojen bağımlı bir durumdur ve pelvik ağrı, infertiliteye neden olabilmektedir³. Endometriozisin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. En çok kabul gören üç teori; endometrial dokunun retrograd

menstrüasyonla transplantasyonunu, peritoneal yüzeyin çöломik metaplasizini ve özellikle ekstrapelvik lezyonlarda vasküler veya lenfatik metastazını içermektedir⁴.

Pelvik endometriozis; over, uterin ligamanlar, tuba uterina ve yüzeyel periton tutulumunu içermekte olup endometriozis vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur. Ekstrapelvik endometriozis ise daha nadir olarak izlenir⁵. Ekstrapelvik endometriozis en sık gastrointestinal sistem (%32,3) olmak üzere üriner sistem (%5,9), akciğer, karaciğer, mesane, pankreas, ekstremiteler gibi diğer bölgelerde (%61,8) görülebilir⁶. Gastrointestinal sistemde sırasıyla en sık sigmoid kolon, rektum, ileum, apendiks ve çekum tutulumu izlenir⁷.

İntestinal endometriozis, gastrointestinal neoplazmlar, iskemik kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, radyasyon sonrası kolit gibi birçok hastalıkla klinik, radyolojik ve endoskopik bulgular açısından benzer özellikler içermektedir^{8,9}. Endoskopik biyopsi ile tanı alan vakalar olmasına rağmen bu ancak mukozal

Geliş Tarihi: 07.Haziran.2023
Kabul Tarihi: 31.Ağustos.2023

Dr. Rabia DÖLEK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0554 290 91 07
E-posta: dolekrabia@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Rabia DÖLEK: 0000-0002-1751-7693
Nesrin UĞRAŞ: 0000-0003-0127-548X
Özgen IŞIK: 0000-0002-9541-5035

tutulunun izlendiği nadir olgularda mümkündür. Ayrıca endoskopik biyopsi materyali genellikle endometriozis teşhisi için yeterli doku içermemektedir¹⁰. Çalışmamızda rezeksiyon materyalinden, intestinal endometriozis tanısı alan olgularımızda gözlenen endometrial gland ve stroma dışında çevre dokulardaki morfolojik bulgular tanımlanmış ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi literatür bilgileri eşliğinde araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

2012-2021 yılları arasında fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda intestinal endometriozis tanısı almış 15 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için 2022-10/ 25 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Olguların klinik özellikleri, endometriotik odakta glandüler komponentteki epitelyal ve stromal değişikliklere ilave olarak endometriotik odak dışı intestinal dokuda gözlenen histopatolojik bulguları literatür bilgileri ile ele alınırken endometriozise eşlik edebilen histopatolojik bulgular belirlenmiştir.

Endometriotik odağın izlendiği lokalizasyona göre; sağ kolon ve ince bağırsak tutulumu gösterenler Grup-1, sol kolon tutulumu gösterenler Grup-2 ve her ikisinde de tutulum olanlar Grup-3 olarak belirlenmiştir. Lokalizasyon ile incelenen histopatolojik özellikler açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Olgular ayrıca endometriotik odağın kolon ve ince bağırsak duvarında izlendiği intestinal tabakalara (serozal yağ doku, mükölaris propria, submukoza, mukoza) göre iki grupta gruplanmıştır. Grup-A mukoza ve/veya submukozada endometriotik odağın izlendiği olgulardan; Grup-B ise mukoza ve submukozada endometriotik odağın izlenmediği olgulardan oluşmaktadır. İki grup arasında (Grup-A ve Grup-B) incelenen histopatolojik özellikler açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

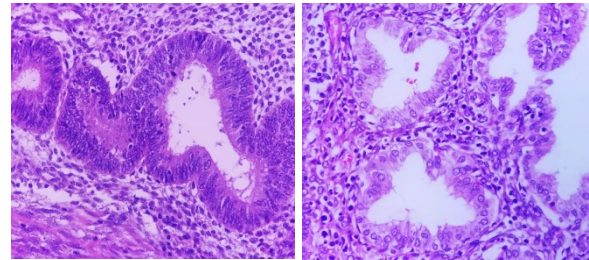
Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik veriler yüzde (%) olarak belirtilmiş ve kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

İntestinal endometriozis tanısı almış olgularımızın yaş aralığı 29-69, ortalama tanı yaşı 40'tır. Olguların

%66,7'si (n=10) sağ kolon ve ince bağırsak; %20'si (n=3) sol kolon; %13,3'ü (n=2) sağ ve sol kolon tutulumu göstermektedir. En sık tutulumun gözleendiği lokalizasyon apendiks olup, 8 olguda (%53,3) apendikte tutulum mevcuttur. Olguların birinde (%6,6) terminal ileum, birinde (%6,6) ise ilioçekal valvde endometriozis odağı izlenmiştir.

Olguların histopatolojik bulgularına baktığımızda endometriotik odak, tüm olgularda endometrial gland ve stroma içermektedir. Altı olguda (%40) yalnızca mükölaris propriada; dört olguda (%26,6) mükölaris propria ve serozal yağ dokuda; bir olguda (%6,6) mükölaris propria ve submukozada; birinde (%6,6) mükölaris propria, submukoza ve mukozada; birinde (%6,6) serozal yağ doku, mükölaris propria ve submukozada; ikisinde (%13,3) ise serozal yağ doku, mükölaris propria, submukoza ve mukozada infiltrasyon saptanmıştır. Olguların tamamında mükölaris propriada endometriotik odak saptanmıştır. Ayrıca endometriotik odakta glandüler komponent, intestinal metaplazi, tubal metaplazi, menstrüel siklus fazı, neoplazi ve/veya hiperplazi varlığı gibi histopatolojik özellikler yönünden incelenmiştir. Glandüler komponent 2 olguda (%13,3) sekretuar faz özelliğindedir (Şekil-1). Tubal metaplazi 12 olguda (%80) gözlenmiştir. Olguların hiçbirinde intestinal metaplazi, neoplazi ve/veya hiperplazi saptanmamıştır.



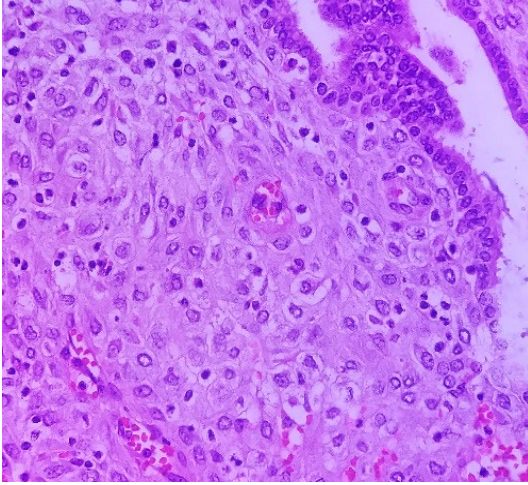
Şekil 1:

Endometriotik odak glandüler komponentte görülen menstrüel siklus fazı. A: Proliferatif faz (H&Ex400).

B: Sekretuar faz (H&Ex40).

Endometriotik odakta stromal komponent, hemosiderin pigment yüklü histiyosit varlığı, fibrozis, perinöral-vasküler invazyon varlığı, miksoid ve desidual değişiklikler içermesi yönünden değerlendirilmiştir. Stromal komponentte hemosiderin pigment yüklü histiyositler 11 olguda (%73,3) gözlenmiştir. Miksoid değişiklik ve desidual değişiklik ise birer olguda (%6,6) mevcuttur (Şekil-2). Endometriotik odak çevresi fibrozis 11 olguda (%73,3) saptanmıştır. Olgularda perinöral veya vasküler invazyon saptanmamıştır.

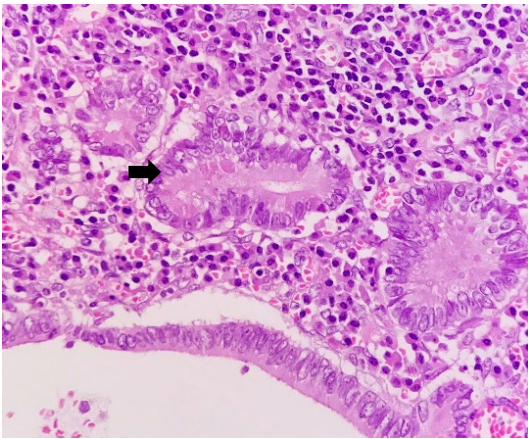
İntestinal Endometriozis



Şekil 2:

Endometriotik odak stromal komponentinde desidual değişiklik (H&Ex40).

Çalışmamızda ayrıca, rezeksiyon materyalleri endometriotik odak dışı intestinal mukozada izlenen yapısal değişiklikler (kript distorsiyonu, kriptit, kript absesi, kript atrofi, sol kolon yerleşimde paneth hücre metaplazisi, epitelde müsün içeriğinde azalma, fibrozis, nöronal hipertrofi, mükülaris mukozanın kalınlaşması) açısından incelenmiştir. Endometriotik odak çevresindeki intestinal epitelde, olguların 3'ünde (%20) kript distorsiyonu, 5'inde (%33,3) kriptit, 5'inde (%33,3) kript absesi mevcuttur. Lamina propria tutulum olan bir olguda (%6,6) ise kript atrofi saptanmıştır. Paneth hücre metaplazisi 3 olguda (%20), epitelde müsün içeriğinde azalma 4 olguda (%26,6) gözlenmiştir (Şekil-3). Endometriotik odak çevresinde fibrozis saptanan olguların 7'sinde (%46,6) bağırsak duvarında da fibrozis eşlik etmektedir. Olguların 7'sinde (%46,6) nöronal hipertrofi mevcuttur. Mükülaris mukozada kalınlaşma saptanmamıştır.



Şekil 3:

Endometriotik odak çevresi intestinal epitelde paneth hücre metaplazisi (siyah ok) ve müsün içeriğinde azalma (H&Ex40).

İmmünohistokimyasal çalışma yapılan 13 olgunun tamamında CD10 belirteci ile endometrial stromada pozitif reaktivite gösterilmiştir.

Olgularda, endometriotik odaktaki glandüler ve stromal komponentte izlenen değişiklikler ile endometriotik odağın lokalizasyonu (Grup-1, Grup-2, Grup-3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde endometriotik odak dışındaki intestinal epitelde izlenen histopatolojik değişiklikler ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Endometriotik odağın izlendiği intestinal tabakalara göre oluşturulan gruplar (Grup-A ve Grup-B) ile endometriotik odak ve çevre intestinal epitelde gözlenen histopatolojik özellikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Endometriotik odak çevresindeki epitelde izlenen paneth hücre metaplazisi, fibrozis, müsün içeriğinde azalma histopatolojik özelliklerinin mukozal ve/veya submukozal tutulumun olması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo-I). Endometriotik odakta glandüler komponentte görülen proliferatif veya sekretuar morfolojinin endometriotik odağın izlendiği intestinal tabaka ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo-II). Değerlendirilen diğer histopatolojik özellikler açısından Grup-A ve Grup-B arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo I. Endometriotik odak çevresi intestinal epitelde izlenen histopatolojik özellikler ile endometriotik odağın görüldüğü intestinal tabakaların ilişkisi.

	Paneth Hücre Metaplazisi		Müsün İçeriğinde Azalma		Fibrozis	
	Yok	Mevcut	Yok	Mevcut	Yok	Mevcut
Mukoza/ Submukoza tutulumu yok	10(%66,7)	0(%0)	9(%60)	1(%6,7)	7(%46,7)	3(%20)
Mukoza/ Submukoza tutulumu mevcut	2(%13,3)	3(%20)	2(%13,3)	3(%20)	0(%0)	5(%33,3)
P değeri	0,006		0,039		0,010	

Tablo II. Endometriotik odak glandüler komponentte izlenen menstrüal siklus fazı ile endometriotik odağın görüldüğü intestinal tabakaların ilişkisi.

	Menstrüal Siklus Fazı	
	Proliferatif faz	Sekretuar faz
Mukoza/Submukoza tutulumu yok	10(%66,7)	0(%0)
Mukoza/ Submukoza tutulumu mevcut	3(%20)	2(%13,3)
Pdeğeri	0,032	

Tartışma ve Sonuç

Endometriozis, endometrial glandüler ve/veya stromal komponentin ekstrasuterin bulunması olarak tanımlanmaktadır¹. Endometriozisin kesin tanısı için cerrahi örnekleme ve patolojik incelemenin gerekmesi nedeniyle insidans ve prevalansı farklı popülasyonlarda değişkenlik göstermektedir. Endometriozis prevalansı tüp ligasyonu isteyen asemptomatik kadınlar arasında yaklaşık %2-43, infertil kadınlar arasında %5-50 ve pelvik ağrı nedeniyle opere olan kadınlar arasında %5-21 arasında değişmektedir¹¹. Leibson ve ark.¹² yaptıkları çalışmada, 15 yaş üstü kadınlarda klinik olarak teşhis edilmiş endometriozis genel insidans oranını 187/100.000 kişi-yılı olduğunu ve en yüksek insidansın 25 ile 34 yaşları arasında gerçekleştiğini saptamışlardır. Ekstrapelvik endometriozise oldukça nadir bir antite olup literatürdeki veriler olgu sunumları ve olgu serileri şeklindedir¹³. Endometriozis üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10 kadarını etkilerken ekstrasuterin endometriozis bunun sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır^{1,13}. Endometriozis üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir antite olsa da intestinal endometriozis nadir olarak izlenmektedir. Çalışmamız patoloğların nadiren karşılaştığı bu antiteye eşlik eden histomorfolojik özelliklerin aydınlatılması ve intestinal endometriozisin ayırıcı tanısında yer alabilecek hastalıklara yer vermesi nedeniyle önem taşımaktadır.

Ekstrasuterin endometriozisin ortalama tanı yaşı 34-40 olup, pelvik endometriozise göre daha ileri yaşta tanı almaktadır¹³. Olgularımızda da literatüre benzer şekilde tanı anındaki ortalama yaş 40 olarak saptanmıştır.

Overler, ligamanlar ve peritoneal yüzeyler endometriozisin en sık görüldüğü yerlerdir, daha az sıklıkla ise bağırsak, mesane, karın duvarı, göğüs boşluğu ve diğer organlarda görülür¹⁴. Ekstrapelvik endometriozisin en sık izlendiği lokalizasyon gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal sistem içerisinde ise en sık sigmoid kolon ve rektumda tutulum olduğu belirtilmektedir^{3,6,7,13}. Çalışmamızda literatürden farklı olarak apendiks, tutulumun en sık olduğu lokalizasyon olarak bulunmuştur.

İntestinal endometriozis, klinik olarak asemptomatik olup serozal yüzeyde insidental olarak saptanan küçük bir nodül olarak gözlenebileceği gibi barsak lümeninde obstrüksiyona neden olan tümör benzeri kitle olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle rezeksiyon materyallerinde, hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde karakteristik endometrial gland ve stroma varlığında endometriozis tanısını vermeyi kolaylaştırmaktadır¹⁵. Ancak endoskopik biyopsi materyallerinde, submukozal ve/veya mukozal tutulumun bulunmadığı durumlarda intestinal epitel

tamamen normal görünümde izlenebilir³. Çalışmamızda da submukoza ve/veya mukozal tutulumu gözlenmeyen vakaların hiçbirinde intestinal epitelde patolojik bulgulardan kript atrofisi ve paneth hücre metaplazisi saptanmamıştır. Ancak kript distorsiyonu ve epitelde müsin içeriğinde azalma ise yalnızca birer olguda mevcuttur.

Endometriotik odağın mukozal veya submukozada izlendiği durumlarda ise intestinal epitelde görülen mikroskopik değişikliklerin daha belirgin olması beklenen bir durumdur. Yantiss ve ark.¹⁰ çalışmalarında mukozal değişikliklerin izlendiği 25 olgudan 22'sinde endometriotik odağın submukoza veya lamina propria lokalize olduğunu belirtmişlerdir. Ancak müskularis propria ve serozada tutulumu bulunan 3 olguda da epitelde arşitektürel yapılanmanın hafif derecede bozulmuş olduğu görülmüştür. Guadagno ve ark.⁸ intestinal endometriozis tanısı almış 100 hastadan oluşan serilerinde, mukozal endometriozis izlenen olgularda ülser ve fissür yapılarının da eşlik edebileceği belirgin inflamasyon ve mukozal reaksiyondan söz etmişlerdir. Literatürde dikkat çekildiği üzere, endometriotik odak submukoza ve/veya mukozada yerleştiğinde intestinal epitelde kript distorsiyonu, kriptit, kript absesi, kript atrofisi, paneth hücre metaplazisi, epitelde müsin içeriğinde azalma, fibrozis gibi değişiklikler görülebilmektedir. Bu histopatolojik değişiklikler endometrioziste gözlemlendiği gibi iskemik kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, radyasyon sonrası kolit, soliter rektal ülser, rektal prolapsus ve adenomatöz değişikliklerde de gözlenebilmektedir^{8,9,15,16}. Endometriozise eşlik edebilen metaplastik değişiklikler de ayırıcı tanıda güçlüğe neden olabilir. Literatürde düşük dereceli apendisyal müsinöz neoplazinin ayırıcı tanı içerisine alındığı intestinal metaplazi gösteren endometriozis olguları mevcuttur¹⁷.

Sonuç olarak, klinik ve histomorfolojik özellikler açısından inflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser gibi antiteleri taklit edebilen intestinal endometriozis, özellikle üreme çağındaki kadınlar ve önceden pelvik endometriozis tanısı bulunan kadınlarda ayırıcı tanı içerisinde yer almalıdır. Endometriozis odağının müskularis propria veya serozada lokalize olduğu durumda endoskopik biyopsi materyalinin tamamen normal görünümde olabileceği de akılda tutulmalıdır. Geniş olgu serilerini içeren çalışmalarla intestinal endometriozis tanısını destekleyecek, eşlik eden mukozal değişikliklerin ve gözlenen klinik özelliklerin detaylı tanımlanmasının ayırıcı tanıda yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 11 Mayıs 2022
Karar No: 2022-10/25

İntestinal Endometriozis

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: R.D., N.U., Ö.I.; Veri toplama ve işleme: R.D., N.U., Ö.I.; Analiz ve verilerin yorumlanması: R.D., N.U.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: R.D., N.U.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Prof. Dr. Ömer Yerci' ye bilgi ve birikimlerini bizimle paylaştığı için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Singh N, Euscher ED, Hoang LN. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Vol. 4. 2020. 1–631 p.
2. Bougie O, Yap MaI, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Aug 29;126(9):1104–15. doi: 10.1111/1471-0528.15692.
3. Alexandrino G, Lourenço LC, Carvalho R, Sobrinho C, Horta DV, Reis J. Endometriosis: A rare cause of large bowel obstruction. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Mar;25(2):86-90. doi: 10.1159/000480707.
4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13): 1244-56. doi: 10.1056/NEJMr1810764.
5. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Kalogiannidis I, Koumantakis G, Matalliotakis I, Arici A. Extra pelvic endometriosis: Retrospective analysis on 200 cases in two different countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217: 34-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.019.
6. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, De Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: Clinical characteristics and imaging findings. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):309-28. doi: 10.1148/rg.2018170093.
7. Rana R, Sharma S, Narula H, Madhok B. A case of recto-sigmoid endometriosis mimicking carcinoma. *Springerplus*. 2016 May 17;5: 643. doi: 10.1186/s40064-016-2221-6.
8. Guadagno A, Grillo F, Vellone VG, Ferrero S, Fasoli A, Fiocca R, et al. Intestinal Endometriosis: Mimicker of Inflammatory Bowel Disease? *Digestion*. 2015 Aug 20;92(1):14–21. doi: 10.1159/000430908.
9. Jiang W, Roma AA, Lai K, Carver P, Xiao SY, Liu X. Endometriosis involving the mucosa of the intestinal tract: a clinicopathologic study of 15 cases. *Mod Pathol*. 2013 Sep;26(9):1270-8. doi: 10.1038/modpathol.2013.51.
10. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Endometriosis of the Intestinal Tract: A Study of 44 Cases of a Disease That May Cause Diverse Challenges in Clinical and Pathologic Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2001 Apr;25(4):445-54. doi: 10.1097/00000478-200104000-00003.
11. Shafir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51: 1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
12. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O'Fallon WM, et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril*. 2004 Aug;82(2):314–21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.037.
13. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagakoulis M, et al. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Adv Med*. 2018 Sep;2018: 3461209. doi: 10.1155/2018/3461209.
14. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: A review. *Reprod Med Biol*. 2020 Jul 16;19(4):323-33. doi: 10.1002/rmb2.12340.
15. Clement PB. The Pathology of Endometriosis A Survey of the Many Faces of a Common Disease Emphasizing Diagnostic Pitfalls and Unusual and Newly Appreciated Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007 Jul;14(4):241-60. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b.
16. Langlois NEI, Park KGM, Keenan RA. Mucosal changes in the large bowel with endometriosis: A possible cause of misdiagnosis of colitis? *Hum Pathol*. 1994 Oct;25(10):1030-4. doi: 10.1016/0046-8177(94)90061-2.
17. Misdraji J, Lauwers GY, Irving JA, Batts KP, Young RH. Appendiceal or Cecal Endometriosis With Intestinal Metaplasia A Potential Mimic of Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014 May;38(5):698-705. doi: 10.1097/PAS.0000000000000167.

Hemşirelik Öğrencilerine Eğitimleri Sırasında Öğretilen Asepsi Uygulamalarının Covid -19 Pandemi Dönemindeki Bireysel Uygulamalarına Etkisi*

Ayşe SERPİCİ¹, Neriman AKANSEL¹, Nursel VATANSEVER¹, Vahit DALKIZAN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım, Bursa.

ÖZET

Hemşirelik eğitiminin bir parçası olarak klinik uygulamalara katılan hemşirelik öğrencilerinin Covid-19'da koruyucu önlemleri, bu önlemlerin doğru olarak uygulanmasını bilmesi son derece önemlidir. Bu çalışmanın amacı, hemşirelik öğrencilerine hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi dönemindeki bireysel uygulamalarına (el yıkama, eldiven kullanma, maske takma) etkisini belirlemektir. Araştırmanın örneklemini çalışmaya katılmayı kabul eden 233 öğrenci oluşturdu. Veriler, Ağustos 2020 – Eylül 2020 arasında Google Form aracılığı ile anket formunun linki öğrencilerin WhatsApp gruplarında paylaşarak toplandı. Anket formunun cevaplanması her bir öğrenci için yaklaşık 10 dakika sürdü. Veriler, Tanıtıcı Özellikler Soru Formu (10 soru) ve Asepsi Uygulamalarını Değerlendirme Formu (13 madde) ile toplandı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesine IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması $21,29 \pm 2,57$, %81,5'i kadın ve %31,8'i pandemi başladığında ikinci sınıf öğrencisiydi. Hemşirelik öğrencilerinin, hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarından Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına katkısının en fazla "maskeyi yüze takma tekniği" ($9,14 \pm 1,42$), en az "el antiseptiği kullanma alışkanlığı" ($7,07 \pm 2,59$) uygulamasında olduğu belirlendi. Kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre hijyen uygulamalarında daha dikkatli olduğu belirlendi.

Hemşirelik eğitiminin bir parçası olan asepsi konusunun öğretilmesinin Covid-19 pandemi döneminde öğrencilerin bireysel hijyen alışkanlıklarına etkisi olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Covid-19. Pandemi. Hemşirelik öğrencileri. Asepsi.

The Influence of Asepsis Practices Taught to Nursing Students During Their Education on their Individual Practices During the Covid-19 Pandemic

ABSTARCT

It is noteworthy that nursing students who participate in clinical practices as a part of nursing education know the protective measures in Covid-19 and the correct use of these measures. The aim of this study was to determine the effect of asepsis practices taught to nursing students during their nursing education on their individual practices (washing hands, using gloves, wearing masks) during the Covid-19 pandemic. The sample of the study consisted of 233 students who agreed to participate in the study. Data were collected between August 2020 and September 2020 via Google Form which shared with WhatsApp groups of the students. Answering the questionnaire took approximately 10 minutes for each student. Data were collected by a form developed by researchers according to relevant literature. Characteristics of the students (10 questions) and Asepsis Technique Required Practices Evaluation Form (13 items). SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) package program was used for the statistical evaluation of the data. Significance level was accepted as $p < 0,05$. The mean age of the students participating in the study was $21,29 \pm 2,57$, 81,5% were women and 31,8% were second-year students. It was determined that nursing education influenced the contribution of "wearing a mask" ($9,14 \pm 1,42$) at the most. The least influenced practice was "using hand antiseptic" ($7,07 \pm 2,59$). The female students were more careful in hygiene practices than male students. As a conclusion, it was determined that asepsis training given to nursing students have an impact upon individual hygiene habits during the Covid-19 pandemic.

Keywords: Covid-19. Pandemic. Nursing students. Asepsis.

Geliş Tarihi: 05.Nisan.2023

Kabul Tarihi: 31.Ağustos.2023

* 4. Uluslararası, 12. Ulusal Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi'nde (Antalya, 13-16 Ocak 2022) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Arş. Gör. Ayşe SERPİCİ
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Bursa
Tel: 0542 763 30 18
E-posta: aysegonul@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşe SERPİCİ: 0000-0002-0243-4473
Neriman AKANSEL: 0000-0002-1451-4761
Nursel VATANSEVER: 0000-0002-5858-573X
Vahit DALKIZAN: 0000-0002-3669-2278

Coronavirüs ailesi, hafif bir soğuk algınlığından ciddi solunum sistemi hastalıklarına kadar çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen bir virüs ailesidir. Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) ilk olarak Çin'in Wuhan Eyaleti'nde aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. Hastalık görüldüğü tarihten itibaren bütün ülkelere yayılmış ve pandemi ilan edilmiştir¹. Covid-19 ile ilgili risklerin anlaşılması, önlemlerin alınması çok önemlidir. SARS-CoV-2 gibi dirençli virüslerin cam, çelik, polimer gibi yüzeylerde 28 güne kadar yaşayabildiğine dikkat çekilmektedir². Tek başına alınan hiçbir önlem yeterli olmamakla beraber, birkaç önlemin bir arada alınması virüsün yayılmasını önlemede en temel unsurdur. Bu önlemlerin başında, el yıkama, maske takma, yıkanmamış ellerle yüze dokunmamak gelmektedir².

Pandemi sürecinde sağlık disiplinlerinde eğitim gören öğrencilerin Covid-19'dan korunmaya yönelik önlem alma düzeyinin yüksek olduğu (%93,6) ve öğrencilerin alınması gereken tedbirleri bildiği (%97,7) görülmektedir³. Vietnam'da üniversite öğrencileri ile yapılan başka bir çalışmada da Covid-19'a yönelik bilgi düzeyinin yüksek olduğu (%89,7) belirlenmiştir⁴.

Alınması gereken tedbirlerin bilinmesi kadar, kişilerin davranışlarının değişmesi iyi eğitilmiş ve farkındalığı yüksek olan gruplarda bile güç olabilmekte, bunu sağlamak için ise ayrı bir çabanın sarf edilmesi gerekmektedir⁵. Yapılan bir çalışmada Covid-19'a yönelik farkındalığın yüksek olması ve bilgi düzeyinin maske kullanma davranışını etkilediği görülmektedir⁴. Başka bir çalışmada ise, Covid-19'a yönelik düşük risk algısının korunmaya yönelik davranışları azalttığı bulunmuştur. Özellikle de bazı korunma davranışlarının (yüze dokunmamak, solunum hijyenini sağlamak, dezenfektan kullanımı) oldukça düşük düzeyde olduğu göze çarpmaktadır⁵. Maske kullanma oranının farklı çalışmalarda değişiklik gösterdiği, Apanga ve ark. (2021)⁶ çalışmasında, öğrencilerin %31,5'inin maske taktığı, bu oranın Doung ve ark. (2021)⁴ çalışmasında %76,5 olduğu görülmektedir. Üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada maske takmanın Covid-19'dan korunmada etkili bir yöntem olduğu ifade edilse de (%79), antibiyotik kullanımının da bir seçenek olabileceği (%29,8) bildirilmiştir⁷. El hijyeni Covid-19'dan korunmada önemli bireysel korunma yöntemlerinden bir diğeridir. Öğrenciler arasında el yıkama davranışı ve el antiseptiği kullanma sıklığı çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Apanga ve ark.'nın (2021)⁶ çalışmasında bu oran %49,5'dir. Bireysel uygulamalarda cinsiyete göre bazı farklılıkların bulunduğu ve kadınların bilgi düzeyinin erkeklerden yüksek olduğu^{8,9}, Covid-19 pandemisinden önce yapılan bir çalışmada, kadın hemşirelik öğrencilerinin el hijyenine yönelik

bilgilerinin daha iyi olduğu belirtilmiştir⁹. Kadınların ellerini erkeklerden daha sık aralıklarla yıkadıkları (%68,2) görülmektedir⁸. Yapılan çalışmalarda, el yıkamanın yanı sıra evden dışarı çıkmamak, elleri alkolle ovma, hasta insanlarla temastan kaçınmak, halka açık yerlerde bulunmamak⁸, düzenli beslenme ve egzersiz, bitkisel takviyelerin alınması, ibadet etmek, kendini karantinaya almak⁷ gibi uygulamalar da Covid-19'u önlemeye yönelik diğer bireysel önlemler arasında sıralanmaktadır.

Covid-19 pandemisinde, hastalara bakım veren ve yakın temasta bulunan bir meslek grubu da hemşireliktir. Bu nedenle, hemşirelik eğitiminin bir parçası olarak klinik uygulamalara katılan hemşirelik öğrencilerinin Covid-19'da koruyucu önlemleri, bu önlemlerin doğru olarak uygulanmasını bilmesi çok önemlidir. Hemşirelik öğrencilerine, asepsi uygulamaları ve toplumda eğitici rolleri olduğu öğretilmektedir. Literatürde öğrencilerin asepsi uygulamalarının tamamını günlük yaşamlarına aktarma ve yakın çevrelerine öğretme eğilimlerini detaylı olarak ele alan bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, hemşirelik öğrencilerine hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi dönemindeki bireysel uygulamalarına (el yıkama, eldiven kullanma, maske takma) etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın türü, evreni ve örnekleme

Tanımlayıcı tipte olan araştırmanın evrenini 2019-2020 Eğitim Öğretim yılı Bahar dönemi sonunda Sağlık Bilimleri Fakültesinin Hemşirelik bölümünde birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıfta okuyan 771 öğrenci oluşturdu. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeden evrenin tamamına ulaşılması hedeflendi. Araştırmanın örneklemini, çalışmaya katılmayı kabul eden ve hemşirelik bölümünde okuyan 233 öğrenci oluşturdu. Veriler, Ağustos 2020 – Eylül 2020 arasında Google Form aracılığı ile toplandı. Anket formunun cevaplanması her bir öğrenci için yaklaşık 10 dakika sürdü. Veri toplama formunun linki, öğrencilerin sınıflarına ait WhatsApp gruplarında paylaşıldı.

Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Formları

a) Tanıtıcı Özellikler Soru Formu

Araştırmacılar tarafından ilgili literatür incelenerek geliştirilen form yaş, cinsiyet, öğrencilerin kayıtlı buldukları sınıf, yaşadıkları bölge ve ikamet edilen yeri belirlemeye yönelik sorulardan (5 soru) oluştu³⁻⁵. Ayrıca formda hemşirelik öğrencilerinin Covid-19 pandemi dönemindeki hijyen alışkanlıklarını belirlemeye yönelik sorulara (5 soru) yer verildi.

Hemşirelik Öğrencilerinin Hijyen Alışkanlıkları

b) Asepsi Uygulamalarını Değerlendirme Formu

Hemşirelik öğrencileri, birinci sınıfta hemşirelik esasları dersi ile asepsi uygulamalarını öğrenmeye başlamakta ve devam eden senelerde becerilerini geliştirmektedirler. Hemşirelik eğitiminde öğrencilerin medikal ve cerrahi asepsi tekniklerini uygulayabilme, enfeksiyonu önlemeye yönelik hemşirelik uygulamalarını yansıtmaya, sağlıklı/hasta bireyin hijyen gereksinimlerini fark edebilme, bireyin hijyen alışkanlıklarını dikkate alarak bakım gereksinimlerini yerine getirmesi konularına yer verilmektedir. Hemşirelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (HUÇEP) kapsamında, öğrencilere temel hemşirelik uygulamalarından güvenli çevrenin sağlanması ve sürdürülmesi başlığı altında el yıkama, steril eldiven giyme, solüsyonlarla dezenfeksiyon uygulama, tıbbi asepsiyeye uygun maske takma ve izolasyon önlemlerini uygulama gibi becerilerin kazandırılması gerektiği bildirilmiştir¹⁰. Formda, hemşirelik eğitimi sırasında öğrencilere öğretilen asepsi uygulamalarının (el hijyeni, eldiven giyme, maske takma) Covid-19 pandemi dönemindeki bireysel hijyen alışkanlıklarına katkısını belirlemeye yönelik ifadelerle (13 madde) yer verildi. Öğrencilerden her bir ifadeyi Görsel Analog Skala üzerinde sıfır ile on puan arasında puanlaması istendi (0= Hiç katkısı olmadı, 10= Oldukça fazla katkısı oldu).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesine IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi yapıldı. Üçlü gruplarda aradaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için ilgili üniversitenin Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan yazılı izin (29 Temmuz 2020 tarih ve 2020-6 sayılı karar) alındı. Öğrencilere gönderilen formda araştırmanın etik kurul izninin bulunduğu ve çalışmaya katılımın gönüllülük esasına dayandığına ilişkin açıklama yapıldı. Ayrıca, öğrencilerin araştırmaya katılmayı kabul edip etmediklerine ilişkin bir soruya yer verildi.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması $21,29 \pm 2,57$ olarak belirlendi. Hemşirelik öğrencilerinin tanıtıcı özellikleri Tablo I'de verildi.

Araştırmaya katılan öğrencilerin %81,5'i kadın ve %31,8'i pandemi başladığında ikinci sınıf öğrencisiydi. Öğrencilerin %64,8'inin pandemi döneminde Marmara Bölgesi'nde ve %93,1'inin ailesi ile birlikte yaşadığı belirlendi.

Araştırmaya katılan öğrencilerin %85,8'i kendisine ya da çevresinden birine Covid-19 tanısı konmadığını ifade etti. Öğrencilerin %77,7'sinin okulda öğrendikleri asepsi uygulamalarını ailesine öğrettiği belirlendi. Katılımcıların %79,8'inin pandemi sırasında kullandığı sabunu değiştirmedeği, %62,2'sinin sıvı sabun kullandığı, %49,8'inin ellerini bireysel tekstil havlu ile kurulamayı tercih ettiği belirlendi (Tablo I).

Tablo I. Öğrencilerin Tanıtıcı Özellikleri (n=233)

Tanıtıcı Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kadın	190	81,5
Erkek	43	18,5
Sınıf		
Birinci sınıf	62	26,6
İkinci sınıf	74	31,8
Üçüncü sınıf	55	23,6
Dördüncü sınıf	42	18,0
Yaşanan bölge		
Marmara	151	64,8
Diğer	82	35,2
İkamet edilen yer		
Ailele evde	217	93,1
Diğer	16	6,9
Kendisine/yakınlarına Covid-19 tanısı konma durumu		
Hayır	33	14,2
Evet	200	85,8
Ailesine/çevresindeki kişilere asepsi uygulamalarını öğretme durumu		
Evet	33	14,2
İhtiyaç hissetmedim	19	8,2
Hayır		
Pandemi sırasında el yıkamada her zaman kullanılan sabunu değiştirme durumu		
Hayır	186	79,8
Evet	47	20,2
Kullanılan sabunun çeşidi		
Sıvı sabun	145	62,2
Antiseptik özelliği olan sabun	34	14,6
Ayırım yapmıyorum	33	14,2
Kalıp sabun	21	9,0
El kurulamada kullanılan ürün		
Bireysel tekstil havlu	116	49,8
Kağıt havlu	67	28,8
Ortak kullanılan tekstil havlu	50	21,5

Not: n: frekans

Hemşirelik öğrencilerinin, hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarından Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına katkısının en fazla “maskeyi yüze takma tekniği” (9,14±1,42), en az “el antiseptiği kullanma alışkanlığı” (7,07±2,59) uygulamasında olduğu belirlendi (Tablo II).

Tablo II. Hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi sürecindeki bireysel uygulamalara katkısı (n=233)

Bireysel Uygulamalar	X±Ss	Min.	Maks.	Medyan
Maskeyi yüze takma tekniği	9,14±1,42	1,00	10,00	10,00
Temiz ve kontamine objeleri ayırt etme	8,84±1,59	3,00	10,00	10,00
Maskeyi imha etme/atma	8,72±1,85	0,00	10,00	10,00
Maskeyi yüzden çıkarma tekniği	8,69±1,88	0,00	10,00	10,00
Maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme	8,62±1,87	0,00	10,00	9,00
El yıkama sıklığı	8,56±1,78	0,00	10,00	9,00
El yıkama süresine uyum	8,48±1,73	0,00	10,00	9,00
El yıkama tekniğine uyum	8,48±1,81	0,00	10,00	9,00
Eldiven imha etme/atma	8,09±2,78	0,00	10,00	9,00
Eldiven çıkarma tekniği	7,81±2,93	0,00	10,00	9,00
Eldiven giyme tekniği	7,56±2,99	0,00	10,00	9,00
El kurulamada seçilen malzemeler	7,13±2,42	1,00	10,00	7,00
El antiseptiği kullanma alışkanlığı	7,07±2,59	0,00	10,00	7,00

Not: min: minimum; maks: maksimum; n: frekans; X: ortalama; Ss: standart sapma

Araştırmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin tanıtıcı özelliklerine göre hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi dönemindeki bireysel hijyen alışkanlıklarına etkisi Tablo III’te verildi (Tablo III). Kadın öğrencilerin, maskeyi yüze takma tekniği, maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme, maskeyi yüzden çıkarma tekniği, maskeyi imha etme/atma, el yıkama süresine uyum, el yıkama tekniğine uyum, el yıkama sıklığı, temiz ve kontamine objeleri ayırt etme konularında hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına daha fazla etkisi olduğunu düşündüğü görüldü. Cinsiyet değişkeni ile bu alışkanlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05, Tablo III).

Hemşirelik bölümü üçüncü sınıf öğrencilerinin el yıkama süresine uyum, el yıkama tekniğine uyum, maskeyi yüze takma tekniği ve maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme konularında hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının

Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına daha fazla etkisi olduğunu düşündüğü görüldü. Sınıf değişkeni ile bu alışkanlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo III).

Marmara bölgesinde yaşayan öğrencilerin el yıkama sıklığı ile temiz ve kontamine objeleri ayırt etme konularında hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına daha fazla etkisi olduğunu düşündüğü görüldü. Yaşanan bölge değişkeni ile bu alışkanlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo III).

Ailesi ile evde yaşayan öğrencilerin; temiz ve kontamine objeleri ayırt etme, maskeyi yüzden çıkarma tekniği ve maskeyi imha etme/atma konularında hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen asepsi uygulamalarının Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına daha fazla etkisi olduğunu düşündüğü belirlendi. İkamet edilen yer değişkeni ile bu alışkanlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo III).

Ailesine/çevresindeki kişilere hemşirelik eğitimi sırasında öğrendiği asepsi uygulamalarını öğreten öğrenciler; el yıkama süresine uyum, el yıkama tekniğine uyum, el yıkama sıklığı, el kurulamada seçtiği malzemeler, el antiseptiği kullanma alışkanlığı, temiz ve kontamine objeleri ayırt etme, eldiven giyme tekniği, eldiven çıkarma tekniği, maskeyi yüze takma tekniği, maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme, maskeyi yüzden çıkarma tekniği konularında aldığı eğitimin Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına daha fazla etkisi olduğunu belirtti. Ailesine/çevresindeki kişilere asepsi uygulamalarını öğretme durumu değişkeni ile bu alışkanlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo III).

Tartışma ve Sonuç

Araştırmamızda, hemşirelik öğrencilerinin eğitimleri sırasında öğrendikleri asepsi uygulamalarını Covid-19 pandemisinden korunmak için kullandıkları ve yakın çevrelerine bu uygulamaları öğrettikleri belirlendi. Yapılan bir çalışmada Covid-19 da belirlenen 3 temel koruma davranışının (el yıkama, eldiven giyme ve maske takma) toplumun %50’si tarafından yeterince etkin kullanılmadığı görülmüştür¹¹. İyi rol modellerini görmek de el yıkama davranışı ile ilgili olumlu algı oluşmasında ve davranışı geliştirmede son derece önemli bir etken olduğu söylenmektedir¹². Covid-19 pandemisi el hijyeni davranışlarında artışa ve farkındalığın yükselmesine katkı sağlamıştır. Etkili el yıkama tekniği enfeksiyonların yayılımını durdurmada

Tablo 3. Öğrencilerin tanıttıcı özelliklerine göre hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen aseptik uygulamalarının Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına etkisi (n=233)

	El yıkama süresine uyum		El yıkama tekniğine uyum		El yıkama sıklığı		El kurulumada seçilen malzemeler		El antiseptiği kullanma alışkanlığı		Temiz ve kontamine objeleri ayırt etme	
	Medyan(min-maks)		Medyan(min-maks)		Medyan(min-maks)		Medyan(min-maks)		Medyan(min-maks)		Medyan(min-maks)	
Cinsiyet	9 (4-10)		9 (4-10)		9 (0-10)		9 (0-10)		7 (1-10)		7 (0-10)	
Kadın	8 (0-10)		8 (0-10)		8 (2-10)		7 (1-10)		7 (0-10)		8 (3-10)	
Erkek	Z=-2,281		Z=-3,424		Z=-3,798		Z=-0,853		Z=-1,668		Z=-3,564	
Test ve p değeri	p=0,023		p=0,001		p<0,001		p=0,394		p=0,095		p<0,001	
Sınıf	9 (0-10) ^{ab}		9 (0-10) ^{ab}		9 (3-10)		7 (1-10)		8 (0-10)		10 (3-10)	
Birinci sınıf	9 (5-10) ^{ab}		9 (0-10) ^{ab}		9 (0-10)		7 (1-10)		6,5 (1-10)		10 (5-10)	
İkinci sınıf	10 (4-10) ^a		10 (4-10) ^a		9 (5-10)		8 (2-10)		8 (0-10)		10 (3-10)	
Üçüncü sınıf	9 (3-10) ^b		8 (2-10) ^b		9 (4-10)		7 (1-10)		6,5 (2-10)		9 (3-10)	
Dördüncü sınıf	kw=9,331		kw=10,259		kw=0,979		kw=7,235		kw=5,760		kw=1,529	
Test istatistiği	p=0,025		p=0,016		p=0,806		p=0,065		p=0,124		p=0,676	
Yaşadığı Bölge	9 (0-10)		9 (0-10)		9 (2-10)		7 (1-10)		7 (0-10)		10 (3-10)	
Marmara	9 (4-10)		9 (4-10)		9 (0-10)		7 (1-10)		7 (1-10)		9 (3-10)	
Diğer	Z=-1,411		Z=-1,368		Z=-2,353		Z=-0,078		Z=-1,642		Z=-2,756	
Test istatistiği	p=0,158		p=0,171		p=0,019		p=0,938		p=0,101		p=0,006	
İkamet edilen yer	9 (0-10)		9 (0-10)		9 (0-10)		7 (1-10)		7 (0-10)		10 (3-10)	
Alle ile aynı evde	8,5 (3-10)		8 (4-10)		8,5 (2-10)		8,5 (3-10)		8 (4-10)		8 (3-10)	
Diğer	Z=-0,892		Z=-1,204		Z=-0,823		Z=-1,020		Z=-0,168		Z=-2,301	
Test istatistiği	p=0,372		p=0,229		p=0,411		p=0,308		p=0,866		p=0,021	
Kendinize ya da çevrenizden birine Covid-19 tanısı konma durumu	9 (3-10)		9 (4-10)		10 (3-10)		8 (3-10)		9 (2-10)		10 (3-10)	
Evete	9 (0-10)		9 (0-10)		9 (0-10)		7 (1-10)		7 (0-10)		10 (3-10)	
Hayır	Z=-1,073		Z=-0,469		Z=-0,348		Z=-0,090		Z=-1,102		Z=-0,582	
Test istatistiği	p=0,283		p=0,639		p=0,728		p=0,928		p=0,271		p=0,561	
Allenize/çevrenizdeki kişilere İbu uygulamaları öğretme durumu	9 (4-10) ^a		9 (0-10) ^a		9 (2-10) ^a		8 (1-10) ^a		8 (0-10) ^a		10 (3-10) ^a	
Evete	8 (0-10) ^b		7 (0-10) ^b		9 (0-10) ^{ab}		6 (1-10) ^b		6 (0-10) ^b		8 (4-10) ^b	
Hayır	8 (4-10) ^{ab}		8 (4-10) ^b		8 (3-10) ^b		6 (1-10) ^b		6 (0-10) ^b		8 (3-10) ^b	
İhtiyaç duymadım	kw=11,522		kw=27,835		kw=12,167		kw=15,031		kw=15,011		kw=16,050	
Test istatistiği	p=0,003		p<0,001		p=0,002		p=0,001		p=0,001		p<0,001	

Tablo 3 (devam). Öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre hemşirelik eğitimi sırasında öğretilen aseptik uygulamaların Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına etkisi (n=233)

	Eldiven giyme tekniği	Eldiven çıkarma tekniği	Eldiveni imha etme/latma	Maskeyi yüze takma tekniği	Maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme	Maskeyi yüzden çıkarma tekniği	Maskeyi imha etme/latma
	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)
Cinsiyet	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (4-10)	10 (3-10)	10 (2-10)	10 (2-10)
Test istatistiği	8 (0-10)	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (1-10)	8 (0-10)	8 (0-10)	9 (0-10)
p	Z=-1,187	Z=-1,101	Z=-1,129	Z=-2,394	Z=-3,074	Z=-3,870	Z=-3,148
	p=0,235	p=0,271	p=0,259	p=0,017	p=0,002	p=0,001	p=0,002
Sınıf	8 (0-10)	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (1-10) ^{ab}	10 (2-10) ^{ab}	9,5 (0-10)	10 (0-10)
	8,5 (0-10)	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (4-10) ^{ab}	9 (3-10) ^a	9 (4-10)	9 (0-10)
	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (0-10)	10 (7-10) ^a	10 (5-10) ^b	10 (3-10)	10 (4-10)
	8 (2-10)	10 (3-10)	10 (4-10)	9,5 (4-10) ^b	9 (0-10) ^a	9 (3-10)	9 (4-10)
	kw =1,269	kw =4,600	kw =3,680	kw =8,258	kw =15,501	kw =7,749	kw =5,092
	p=0,736	p=0,204	p=0,298	p=0,041	p=0,001	p=0,051	p=0,165
Yaşadığı Bölge	9 (0-10)	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (1-10)	10 (0-10)	10 (0-10)	10 (0-10)
	8 (0-10)	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (4-10)	9 (3-10)	10 (4-10)	9 (4-10)
	Z=-1,054	Z=-0,304	Z=-0,790	Z=-0,448	Z=-1,005	Z=-0,213	Z=-1,414
	p=0,292	p=0,761	p=0,430	p=0,654	p=0,315	p=0,832	p=0,157
İkamet edilen yer	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (1-10)	10 (0-10)	10 (0-10)	10 (0-10)
	8,5 (1-10)	9 (4-10)	9 (1-10)	10 (4-10)	7,5 (4-10)	8 (4-10)	8 (4-10)
	Z=-0,042	Z=-0,101	Z=-0,722	Z=-0,963	Z=-1,930	Z=-2,285	Z=-2,021
	p=0,967	p=0,920	p=0,470	p=0,336	p=0,054	p=0,022	p=0,043
Kendinize ya da çevrenizden birine Covid-19 tanısı konma durumu	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (0-10)	10 (4-10)	10 (4-10)	10 (2-10)	10 (4-10)
	9 (0-10)	9 (0-10)	9 (0-10)	10 (1-10)	9 (0-10)	10 (0-10)	10 (0-10)
	Z=-0,172	Z=-0,010	Z=-0,291	Z=-0,200	Z=-0,096	Z=-0,098	Z=-0,027
	p=0,864	p=0,992	p=0,771	p=0,842	p=0,924	p=0,922	p=0,978
Alenize/çevrenizdeki kişilere ibru uygulamaları öğretme durumu	9 (0-10) ^a	9 (0-10) ^a	10 (0-10)	10 (4-10) ^a	10 (0-10) ^a	10 (2-10) ^a	10 (0-10)
	8 (0-10) ^{ab}	8 (0-10) ^{ab}	9 (0-10)	9 (1-10) ^b	8 (2-10) ^b	8 (0-10) ^b	8 (0-10)
	8 (0-10) ^b	6 (0-10) ^b	9 (0-10)	9 (4-10) ^b	9 (4-10) ^{ab}	9 (4-10) ^{ab}	9 (5-10)
	kw =7,330	kw =14,998	kw =5,756	kw =20,636	kw =10,608	kw =9,352	kw =4,340
	p=0,026	p=0,001	p=0,056	p=0,001	p=0,005	p=0,009	p=0,114

Hemşirelik Öğrencilerinin Hijyen Alışkanlıkları

en etkili yollardan bir tanesidir^{13,14} ve ellerin sık aralıklarla su ve sabun kullanılarak yıkanması önerilmektedir¹³. Amerikan Dermatoloji Hastalıkları Topluluğu (2020)¹⁴ doğru el hijyeni ile ellerde lezyon oluşumunu önlemek için iyi uygulama önerilerini yayınlamıştır.

El hijyeni ile ilgili uygulamalar

Konu ile ilgili bilgiye sahip olmak el hijyeni uygulamalarında gösterilen performansla etkili bir unsurdur¹². Covid-19 pandemisinin başladığı süreçte gerçekleştirilen bu çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin büyük bir çoğunluğunun (%79,8) el hijyenini sağlamak için daha önce kullanmakta oldukları sabunda bir değişiklik yapmadıkları ve %62,2'sinin sıvı sabun kullandıkları görülmektedir. Covid-19 bulaşında etkili bir el hijyenin ve el yıkama tekniğinin de son derece belirleyici olduğu dikkate alındığında, sabunun çeşidinden çok el yıkama sıklığı, süresi ve tekniğinin temel bir unsur olduğu görülmektedir. Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve çeşitli diğer kuruluşların bu konudaki açıklamalarına göre de el yıkama süresi en az 20 saniye sürmeli, eller uygun tekniklerle, parmak araları, avuç içi ve bilekler de dâhil olmak üzere su ve sabun kullanılarak yıkanmalıdır^{12,13}. El yıkama ve el antisepsisi için piyasada çok sayıda ürün bulunmakla birlikte özellikle alkol bazlı el antiseptikleri kullanılırken içlerinde nemlendirici olmasına dikkat edilmelidir. Ellerin sıcak ya da çok soğuk olmayan akan suyun altında yıkanması, yıkama sonrasında kurulanması ve hemen bir nemlendirici sürülmesi çok önemlidir. Sentetik sabunlardan uzak durulmalıdır¹⁴. Pandemi sürecinin başlaması ile el yıkama sıklığı ve el yıkama performansında belirgin bir artış olduğu öngörülmektedir¹⁵.

Tıp eğitimi gören öğrencilerde yapılan bir çalışmada, DSÖ tarafından belirlenen el yıkama işlem basamaklarının takip edilmesinin oldukça kolay olduğunu ve bunu alışkanlık haline getirdiklerini söylerken, bazı öğrenciler işlem sırasını unuttuklarını, her el yıkamada bunları tekrarlamadıklarını, bazılarının bu işlem basamakları kolay olmakla birlikte her el yıkamada kullanmadıklarını belirtmişlerdir¹⁶. Firouzbakht ve arkadaşlarının (2021)¹¹ çalışmasında katılımcıların ancak 61.9%'ünün ellerini önerildiği şekilde 20 saniye boyunca yıkadıkları görülmektedir. Yapılan çalışmalarda el yıkama ile ilişkili elde edilen sonuçların istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir^{11,16}. Erkeklerin el hijyeni uygulamalarının kadınlara kıyaslandığında iyi olmadığı⁸, hatta Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada el yıkama gibi pandemi ile ilişkili sağlık davranışlarının korku nedeni ile bile motivasyona yol açmadığı da gösterilmiştir¹⁷. Kadınların el yıkama alışkanlıkları^{8,11,15} kadar, el yıkama sırasındaki adımlara uyum durumları da yüksektir⁸. Bizim çalışmamızda kadın, 3.sınıfta okuyan ve ailesine/çevresine asepti uygulamalarını öğreten

hemşirelik öğrencilerinin el yıkama süresine ve el yıkama tekniğine uyumda okulda öğrendikleri bilginin pandemi sürecindeki el yıkama davranışlarına olumlu şekilde yansımaları sevindirici bir sonuç olarak değerlendirildi. El yıkama süresi ve el yıkama tekniğine uyumda alt sınıflardaki öğrencilerin konu ile ilişkili farkındalığı tam olarak oluşmamış olabilir. Son sınıf öğrencilerinin ise kendilerine duydukları güven ve kazanılmış alışkanlıkları vardır. Üçüncü sınıf öğrencilerinin, el yıkama uygulamasında okulda öğrendiklerinin daha fazla etkisinin olduğunu düşünmüş olması normaldir.

Kaya Peksoy ve Kaplan'ın (2020) çalışmasında, el yıkama davranışları ile hemşirelik öğrencilerinin sağlık okuryazarlık düzeyi arasında bir ilişki olmadığı belirlenmiştir¹⁸. Kişilerin eğitim durumundan bağımsız olarak, özellikle pandemi sürecinin başlaması ile el yıkamanın önemine medya üzerinden sürekli vurgu yapılması toplumun tüm kesimlerinde el yıkama davranışının gelişmesine katkı sağlamış olabilir.

El yıkama kadar ellerin kurulanması da önemli bir konudur. Ellerin ıslak kalmaması ve her yıkamadan sonra mutlaka kurulanması gerekli olduğunun üzerinde durulmaktadır¹⁹. CDC özellikle bulaşın önlenmesi için elleri kurulamada temiz bir havlunun kullanılmasını önermektedir. Evde yıkanabilir havlular her ne kadar pratik bir çözüm olsa da gözle görülür bir kirlenmede mutlaka değiştirilmeleri gereklidir¹⁹. Kâğıt havlular maliyet açısından pahalı da olduklarından özellikle ev ortamında kullanılmaları mümkün olmayabilmektedir. Çalışma sonucumuzda öğrencilerin bireysel kullanabilecekleri tekstil havluları daha çok tercih ettikleri (%49,8), bazılarının ise ailede herkesin ortak kullandığı havlu (%21,5) ile ellerini kurulamaya devam ettikleri görüldü.

Kadın, Marmara Bölgesi'nde yaşayan, ailesi ile aynı evi paylaşan, bireysel tekstil havlu ile el kurulayan ve ailesine/çevresine asepti uygulamalarını öğreten öğrenciler, temiz ve kontamine objeleri ayırt etme konusunda okulda öğrendiklerinin katkısı olduğunu ifade etti. Bu sonuçlar, hemşirelik öğrencilerinin Covid-19 pandemisi nedeni ile bazı alışkanlıklarını tümüyle değiştirmediklerini göstermekle birlikte, bireysel havlu kullanmaya gayret etmeleri el hijyeni uygulamalarında daha dikkatli davrandıklarını düşündürmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadınların el hijyeni ile ilgili bilgi düzeylerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir⁹. Covid-19 pandemisi ile ilgili olmamakla birlikte, erkeklerin hastane enfeksiyonlarının yayılımına kadınlardan daha fazla neden oldukları belirlenmiştir²⁰.

Eldiven Giyme-Çıkarma ve Maske Kullanımına İlişkin Uygulamalar

Bu çalışmada ailesine/çevresine asepti uygulamalarını öğretmediğini bildiren öğrenciler, eldiven giyme ve eldiven çıkarma tekniğinde aldıkları eğitimin

katkısının düşük düzeyde olduğunu düşünmekteydi. Benzer şekilde öğrenciler, eldivenleri imha etme/atma uygulamalarında hemşirelik eğitiminde öğrendiklerinin bir katkısının olmadığı görüşündedirler. CDC'ye göre Covid-19 bulaşımı önlemek için eldiven giymek herkes için önerilen bir uygulama değildir. Ancak yüzey temizliği yaparken ve hastalara bakım verirken tercih edilmesi gereken bir uygulama olmalıdır. CDC hem sağlık bakım ortamında hem de toplumda eldiven kullanımına yönelik bir açıklama getirmiştir²¹. Covid-19 pandemisinin başlangıcında pek çok insan bulaşın nasıl olduğu konusunu bilmediğinden, eldiven giymeyi de virüsten korunmanın bir parçası olarak düşünmüştü. Bu nedenle eldiven giyme özellikle temasın çok olduğu çeşitli alanlarda yaygın bir davranış şeklini almıştı. Günlük aktiviteler için düzenli eldiven kullanımı, yanlış bir koruma hissine ve kendi kendine kontaminasyon riskinin artmasına neden olabileceğinden önerilmemektedir²².

Yapılan bir çalışmada maskeye dokunma davranışının oldukça sık olduğu (saatte 15 kez) ve maskeye dokunmanın ardından nadiren el dezenfeksiyonu uygulandığı tespit edilmiştir²³. Bu çalışmada kadımların maske kullanımına ilişkin tüm uygulamalarda dikkatli oldukları, 3.sınıfta okuyan öğrencilerin maskeyi yüze takma ve maskeye dokunmamaya özen göstermede diğer sınıflarda okuyan öğrencilerden daha özenli davrandıkları belirlendi. Üçüncü sınıfta bulunan öğrencilerin daha alt sınıflardaki öğrencilere kıyasla farkındalıklarının yüksek olduğu, son sınıfta bulunan öğrencilerin ise konu ile ilgili yeterli derecede duyarlılık göstermedikleri düşünüldü. Maskeler Covid-19 virüsünün yayılmasını, sağlıklı kişinin virüsle temasını önleyerek ve enfekte bir kişinin hastalığı yaymasını engelleyerek gerçekleştirirler. Kaynak kontrolü olarak bilinen ikinci durumda, maske solunum damlacıklarının yakındaki insanlara veya yüzeylere yayılmasını önlemek için bir bariyer görevi görür. Maskelerin kullanılmasından sonra da çıkarılarak atılması, takılması kadar özen isteyen bir konudur²⁴. DSÖ, bulaşmada herhangi bir artışı önlemek için maskelerin uygun kullanımını ve imhasının doğru yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, çıkarıldıktan sonra veya kullanılmış bir maskeye yanlışlıkla dokunulduğunda, ellerin alkol bazlı bir el ovucu ile veya sabun ve su kullanılarak temizlenmesini önerir^{25,26}. Bu çalışmada aile bireylerine ve çevresindeki kişilere asepsi uygulamalarını öğreten öğrenciler, okulda bu konuda öğrendiklerinin etkili olduğunu, maskeyi imha etmede dikkat edilmesi gerekenlere yönelik almakta oldukları eğitimin bir katkısının bulunmadığı görüşündedirler.

Hemşirelik öğrencilerinin her iki durumu da (eldiveni ve maskeyi imha etme uygulamalarında) Covid-19 koruyucu önlemleri arasında değerlendirmemelerinden kaynaklanmış olabilir. Ancak kirli olan atıkların imha

edilmesinde izlenecek adımların hijyen uygulamalarının bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Kirli olan maske yıkanabilir özellikte ise çıkarıldıktan sonra temiz bir plastik poşete konmalı ve her gün yıkanmalıdır. Tek kullanımlık medikal bir maske ise kullanımdan sonra dışına dokunulmadan çıkarılmalı ve çöpe atılmalıdır²⁷.

Sınırlılıklar

Araştırmanın sadece bir üniversitede okuyan hemşirelik öğrencileri ile yapılması ve online yürütülmüş olması araştırmanın sınırlılığdır.

Sonuç

Öğrencilerin; el yıkama süresine uyum, el yıkama tekniğine uyum, el yıkama sıklığı, el kurulamada seçtiği malzemeler, el antiseptiği kullanma alışkanlığı, temiz ve kontamine objeleri ayırt etme, eldiven giyme tekniği, eldiven çıkarma tekniği, maskeyi yüze takma tekniği, maske yüzdeyken yüze dokunmamaya özen gösterme, maskeyi yüzden çıkarma tekniği konularında aldığı eğitimin Covid-19 pandemi döneminde bireysel hijyen alışkanlıklarına etkisi olduğu görüldü.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu.

Onay Tarihi: 29.07.2020

Karar No: 2020-6

Araştırmacı Katkı Beyanı Fikir ve tasarım: NA, NV, AS, VD; Veri toplama ve işleme: AS, VD; Analiz ve verilerin yorumlanması: AS, NA; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: AS, NA, NV.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Araştırmaya katılan Hemşirelik Bölümü öğrencilerine teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. COVID-19 nedir? Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html>
2. Vaccines Work. COVID-19 as an awakening for hand hygiene. Erişim adresi: <https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-19-awakening-hand-hygiene-access>
3. Yüksekol DÖ, Orhan İ, Yılmaz AN. Ebelik ve Hemşirelik Öğrencilerinin Covid 19 Salgını Hakkındaki Bilgileri ve Korunmaya Yönelik Aldıkları Önlemler. Acıbadem Univ. Sağlık Bilim. Derg. 2021; 12(2):487-495.
4. Duong MC, Nguyen HT, Duong BT. A Cross-Sectional Study of Knowledge, Attitude, and Practice Towards Face Mask Use Amid the COVID-19 Pandemic Amongst University Students in Vietnam. Journal of Community Health 2021; 46(5):975-981. <https://doi.org/10.1007/s10900-021-00981-6>
5. Shabu SA, M-Amin K, Mahmood KI, Shabila NP. Risk Perception and Behavioral Response to COVID-19: A Survey of University Students and Staff in the Iraqi Kurdistan Region. Social Work in Public Health 2021; 36(4):474-485. doi: 10.1080/19371918.2021.1915909
6. Apanga PA, Lettor IBK, Akunvane R. Practice of COVID-19 Preventive Measures and Its Associated Factors among

Hemşirelik Öğrencilerinin Hijyen Alışkanlıkları

- Students in Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* 2021; 104(2):526-531. doi: 10.4269/ajtmh.20-1301.
7. Salameh B, Basha S, Basha W, Abdallah J. Knowledge, Perceptions, and Prevention Practices among Palestinian University Students during the COVID-19 Pandemic: A Questionnaire-Based Survey. *Inquiry* 2021; 58:1-11. doi: 10.1177/0046958021993944.
 8. Guzek D, Skolmowska D, Głabska D. Analysis of Gender-Dependent Personal Protective Behaviors in a National Sample: Polish Adolescents' COVID-19 Experience (PLACE-19) Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(16):5770. doi: 10.3390/ijerph17165770.
 9. Bahçecioglu Turan G, Mankan T, Türkben Polat H. Hemşirelik Öğrencilerinin El Hijyenine İlişkin Bilgi Düzeyleri. *GÜSB D* 2017; 6(3):65-70.
 10. Hemşirelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (HUÇEP). Erişim adresi: https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_daairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/hemşirelik_cekirdek_egitim_programi.pdf
 11. Firouzbakht M, Omidvar S, Firouzbakht S, Asadi-Amoli A. COVID-19 Preventive Behaviors and Influencing Factors in The Iranian Population; A Web-Based Survey. *BMC Public Health.* 2021; 21(1):143. doi: 10.1186/s12889-021-10201-4.
 12. Oh HS, Ryu M, Yang Y. Hand-to-face contact behaviors during indoor activities in daily life among Korean adults: An observational pilot study using videotaping. *Epidemiology and Health* 2021; 43:e2021030. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021030>
 13. Vaccines Work. COVID: Why you still need to wash your hands Erişim adresi: <https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-why-you-still-need-wash-your-hands?gclid=Cj0KCQiAsoycBhC6ARIsAPPbeLvbQ->
 14. Rundle CW, Presley C, Militello M, Barber C, Powell DL, Jacob SE, Atwater AR, Watsky KL, Yu J, Dunnick CA. Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83(6):1730-1737. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.057>
 15. Bazaid AS, Aldarhami A, Binsaleh NK, Sherwani S, Althomali OW. Knowledge and Practice of Personal Protective Measures During the COVID-19 Pandemic: A Cross-sectional Study in Saudi Arabia. *PLoS One* 2020; 15(12):e0243695. doi: 10.1371/journal.pone.024369
 16. Khadka A, Dani S. Washing Hands according to the WHO Guideline since the COVID-19 Outbreak in the Context of Medical Undergraduates at a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2020; 58(232):1018-1023. doi: 10.31729/jnma.5259
 17. Krägeloh CU, Alyami M, Alyami H, Alwaily M, Alhuwaydi AM, Henning MA. Physical Distancing and Hand Washing During the COVID-19 Pandemic Among Saudi Adults: the Role of Fear, Perceived Seriousness, and Health Knowledge. *Int J Ment Health Addict* 2021; 13:1-14. doi: 10.1007/s11469-021-00674-0
 18. Kaya Peksoy, S. Kaplan S. Evaluating the Relationship between Nursing Students' Awareness of the COVID-19 Pandemic and Health Behaviors with Health Literacy. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2020; 17(4):304-311.
 19. CDC. Handwashing in Communities: Clean Hands Save Lives. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/handwashing/faqs.html>
 20. Skodova M, Gimeno-Benitez A, Martínez-Redondo E, Moran-Cortes JF, Jiménez-Romano R, Gimeno-Ortiz A. Hand hygiene technique quality evaluation in nursing and medicine students of two academic courses. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2015; 23(4):708-17.
 21. CDC. When and How to Wash Your Hands. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html>
 22. Anedda J, Ferreli C, Rongioletti F, Atzori L. Changing Gears: Medical Gloves in the Era of Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clin Dermatol* 2020; 38(6):734-736. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.08.003.
 23. Guellich A, Tella E, Ariane M, Grodner C, Nguyen-Chi HN, Mahé E. The Face Mask-touching Behavior During the COVID-19 Pandemic: Observational Study of Public Transportation Users in the Greater Paris Region: The French-mask-touch Study. *J Transp Health* 2021; 21:101078. doi: 10.1016/j.jth.2021.101078
 24. Promoting Mask-wearing During the COVID-19 Pandemic: A Policymaker's Guide. Erişim adresi: <https://preventepidemics.org/wp-content/uploads/2020/08/Promoting-Mask-Wearing-During-COVID-19.pdf>
 25. The World Health Organization (WHO), 2020. Advice on the Use of Masks in the Context of COVID-19: Interim Guidance. World Health Organization, Geneva.
 26. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): gloves (updated April 30, 2020). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/gloves.html>.
 27. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>

Pediatric Age Group's Normal and Atrophic Brains' Global Brain Atrophy Index's Cranial MR Images' Evaluation: Retrospective MRG Study

Sefa IŞIKLAR¹, Güven ÖZKAYA², Senem ÖZDEMİR³, Rifat ÖZPAR⁴

- ¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, Bursa.
- ² Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.
- ³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa.
- ⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Global brain atrophy, brain's normal development's effecting various factors' brain volume's expectedly less than normal is. Various diseases' and aging's global brain atrophy's, brain volume's brain matter's ratio's calculation with global brain atrophy index (BH/BOS) values' adult's determined. However, we aimed to establish the normative data of the BV/CSF index in the pediatric period and to determine the cut-off values in the atrophic brain. For the normative data of the BV/CSF index in this retrospective study, we included 655 patients [345 males (%52,7); 310 females (%47,3)] aged 0-16 years with normal radiological anatomy who underwent cranial magnetic resonance imaging between 2012 and 2021. We compared 46 patients (mean age: 7.8±5.54 years) with global brain atrophy on MRI due to various diseases with normal individuals of similar age and gender. We analyzed BV/CSF index data we measured with MRICloud with SPSS (ver.28). The mean of normal BV/CSF index in the 0-16 age group was 41.21±11.69. We found that BV/CSF index was higher between the ages of 0-7 (41.70-51.71) compared to those between the ages of 8-16 (31.30 - 38.25). In the pediatric period, the cut-off value of this index for brain atrophy was 25.61 (p<0.001). The gender factor was insignificant in the normative values and atrophic findings of the BV/CSF index. These data can be used as a biomarker to diagnose pediatric global brain atrophy.

Anahtar Kelimeler: Beyin. Beyin omurilik sıvısı. İndeks. Beyin atrofiksi. Pediatri.

Evaluation of Global Brain Atrophy Index in Normal and Atrophic Brains in Pediatric Age Group by Cranial MRI Images: A Retrospective MRI Study

ABSTRACT

Global brain atrophy is an unusual reduction in brain volume than expected due to various factors affecting the brain's normal development. Quantitative cut-off values for global brain atrophy caused by various diseases and aging were determined in adults by proportioning brain volume to the cerebrospinal fluid (BV/CSF). However, as far as we know, BV/CSF index has not been investigated in pediatric period. In this study, we aimed to establish the normative data of the BV/CSF index in the pediatric period and to determine the cut-off values in the atrophic brain. For the normative data of the BV/CSF index in this retrospective study, we included 655 patients [345 males (%52,7); 310 females (%47,3)] aged 0-16 years with normal radiological anatomy who underwent cranial magnetic resonance imaging between 2012 and 2021. We compared 46 patients (mean age: 7.8±5.54 years) with global brain atrophy on MRI due to various diseases with normal individuals of similar age and gender. We analyzed BV/CSF index data we measured with MRICloud with SPSS (ver.28). The mean of normal BV/CSF index in the 0-16 age group was 41.21±11.69. We found that BV/CSF index was higher between the ages of 0-7 (41.70-51.71) compared to those between the ages of 8-16 (31.30 - 38.25). In the pediatric period, the cut-off value of this index for brain atrophy was 25.61 (p<0.001). The gender factor was insignificant in the normative values and atrophic findings of the BV/CSF index. These data can be used as a biomarker to diagnose pediatric global brain atrophy.

Keywords: Brain. Cerebrospinal fluid. Index. Brain atrophy. Pediatrics.

Geliş Tarihi: 08.Ağustos.2023
Kabul Tarihi: 31.Ağustos.2023

Dr. Sefa IŞIKLAR
Bursa Uludağ Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı
Görükle Kampüsü
Nilüfer/BURSA
Tel: 0224 294 06 58
E-posta: sefaisiklar@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:
Sefa IŞIKLAR: 0000-0002-2070-5193
Güven ÖZKAYA: 0000-0003-0297-846X
Senem TURAN ÖZDEMİR: 0000-0002-0407-3608
Rifat ÖZPAR: 0000-0001-6649-9287

Tüm yaşam süreci boyunca beyinde görülen yapısal değişiklikler sinirbilimde en çok araştırılan konulardandır. Bu alandaki ana sorulardan biri substantia grisea ve substantia alba'nın yaşa bağlı atrofini ile ilgilidir. Bu dokuların ne zaman yozlaşmaya (dejenere olmaya) başladığını bilmek ve bunu doğru bir yöntemle tespit edebilmek nörolojide cevap bekleyen önemli sorulardandır. Bu sorunun cevabı için sağlıklı popülasyonlarda yapılan yaşlanmaya bağlı beyindeki normal değişikliklerin bilinmesi patolojik durumların tespit edilmesinde önemlidir.

Coupé ve ark., substantia grisea'nın mutlak hacminin bebeklikten 8-10 yaşına kadar hızlı artış, 40 yaşına kadar hızlı düşüş, 40'tan 80 yaşa bir plato ve 80 yaşından sonra hızlı bir düşüş olduğunu, substantia alba'nın hacminde ise 30-40 yaşına kadar bir artış ve ardından bir hacim düşüşü olduğunu bulmuşlardı¹. Beynin bu yaşam döngüsüne göre substantia grisea'nın çocuklukta veya plato aşamasında (40-80 yaş arası) hacim kaybı göstermesi alışılmadık bir durumdur. Bu durum yaşlanmaya bağlı olmayan patolojik beyin atrofidir. Diğer bir ifadeyle, belirli bir yaşta beyin normal gelişimine etki eden çeşitli faktörler nedeniyle beyin hacminde beklenenden olağandışı bir azalma olması patolojik beyin atrofini olarak tanımlanır. Yetişkinlerde nörodejenereasyona bağlı beyin atrofini neden olan hastalıkların başında Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklar sayılır².

Son dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi nöroradyolojik görüntülemelerde pediatrik beyin atrofinin görülme sıklığının giderek daha fazla arttığı gözlemlenmektedir³. Pediatrik dönemde normal beyin gelişimine etki eden faktörlerin başında yer kaplayan lezyonlar ve hidrosefali gibi kafa içi basıncı artıran hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, konvülsif bozukluklar ve özellikle hipoksik iskemik ensefalopati olmak üzere doğum yaralanmaları (asfiksisi) pediatrik dönemde beyin hacminde azalmanın diğer olası nedenleri arasında sayılmıştır³.

Manyetik rezonans görüntüleme ile serebral atrofinin kalitatif değerlendirilmesi klinik rutinde uygulanmak üzere güçlü bir potansiyele sahiptir^{4,5}. Ancak değerlendirmede eğitim veya deneyim gerektirdiğinden sonuçların subjektif olma riski vardır. Bu nedenle beyin atrofini kantitatif olarak tespit etmek için beyin hacminin (BH) beyin omurilik sıvısına (BOS) oranlandığı global beyin atrofi indeksi (BH/BOS indeksi) kullanılmaktadır. Orellana ve ark., yetişkinlerdeki bu indeksin normatif ve çeşitli derecelerde global beyin atrofini için eşik değerlerini sunmuştu⁶. Peterson ve ark. ise beyin gelişimi çalışmasında beyin hacmini BOS'a oranlayarak relatif gelişimsel veri sunmuştu⁷. Ancak yaptığımız literatür

taramasında pediatrik dönemde normal/tipik gelişen bireyler ile global beyin atrofilisi hastaların BH/BOS indeksleri arasında karşılaştırma yapılmadığını tespit ettik.

Bu çalışmanın amaçları sırasıyla şöyledir; 1) BH/BOS indeksinin normal pediatrik popülasyonda yaş gruplarına özgü normatif verilerini elde etmek. 2) Pediatrik dönemde subjektif olarak beyin atrofini tanısı alanlarda BH/BOS indeksinin eşik değerleri tespit etmek. 3) Yaş ve cinsiyet faktörlerinin BH/BOS indeksine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmayı yerel etik kurul izni ile yaptık (Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 13.04.2022, Karar sayısı: 2022-8/17). BH/BOS indeksinin normatif ve atrofik beyinlerdeki değerlerini hesaplayabilmek için farklı çalışmalarımızda kullandığımız pediatrik bireylerden yararlandık⁸⁻¹⁰. Bu çalışmanın "normal / tipik gelişen" grubuna dahil edilme kriterleri şöyledir; 1) Bir üç boyutlu (3B)-T1 ağırlıklı sekansa sahip olmak, 2) Pediatrik nöroradyolog tarafından pediatrik bireylerin "normal radyolojik anatomiye" sahip olduğunun raporlanması. 3) Radyoloji ve hastane bilgi sistemi kayıtlarında kesinleşmiş herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı ile takipli olmamak. 4) Evans indeksi ve difüzyon ağırlıklı MRG'leri (yaşa uygun miyelinasyonu saptamak için) normal sınırlar içinde olmak.

Normal radyolojik anatomiye sahip olmayan herhangi bir serebral veya serebellar patolojisi olan pediatrik hastalar normal / tipik gelişen gruba dâhil edilmedi. Ancak normatif veri için kullandığımız grupta baş ağrısı, konvülsiyonlar, şüpheli nöbet benzeri aktivitesi olan ve epileptojenik patoloji ekartasyonu için MRG'si yapılan pediatrik bireyler vardı. Beyin atrofini hastalarından oluşan grubumuzdaki 12 pediatrik bireyden daha önce başka bir çalışmamızda yararlanmıştık¹⁰. Bu gruba epilepsi, hipoksik iskemik ensefalopati ve prematürite tanısı ile takipli iken radyolojik incelemede çeşitli derecelerde global beyin atrofini tespit edilen hastaları dahil ettik.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Bu çalışmada 3 tesla MR cihazından (Achieva 3.0 T TX; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) elde edilen 3B-T1 ağırlıklı *Fast Field Echo* (FFE) MR sekansı kullanılmıştır. Bu sekansın voksel boyutu isotropik (1 x 1 x 1 mm³) ve kesit kalınlığı 1 mm'dir. Görüntü alanı (FOV) 250 mm; tekrarlamaya 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.

0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

Beyin ve BOS hacminin kantitatif analizi ve BH/BOS indeksinin hesaplanması

Beyin hacmi MRICloud çevrimiçi yazılımı (<https://braingps.mricloud.org>) ile ölçüldü. MRICloud, beyin görüntüleme analiz araçları için bulut tabanlı bir yazılımdır^{11,12}. Bu çevrimiçi yazılım, beyin MR verileri için ROI (ilgi bölgesi) destekli görüntü analizi gerçekleştirmek üzere tasarlandığı için yaş ve hastalık gruplarına özel atlaslara sahiptir. Bu programı kullanmak için 3B-T1 ağırlıklı MRG'leri "DICOM" formatından bu yazılımın kullanım formatı olan "Analyzed" formatına dönüştürdük. Bu formatta *header* (HDR) ve *image* (IMG) adında iki dosya oluşturulmuştur. Bu dosyaları MRICloud yazılımının "Segmentasyon" bölümündeki "T1-Multiatlas" alanına yaşa uygun atlası seçerek yükledik. Yazılımın "İş Durumum" sekmesi altındaki "Sonucu Görüntüle" bölümünden her MRG için elde edilen segmentasyon haritalarını, beyin yapısının kalite kontrolü için görsel olarak inceledik (Şekil 1 ve 2). Segmentasyon haritası açılmayan veya görüntü-atlas uyumsuzluğu olan bireyleri çalışma dışı bıraktık. BH/BOS indeksini Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA) yardımıyla hesapladık. MRICloud sonuç dosyasından total gri cevher, total beyaz cevher ve BOS hacim verilerini excel dosyasına aktardık. BH/BOS indeksini "(total gri cevher + total beyaz cevher) / BOS" formülü ile hesapladık.

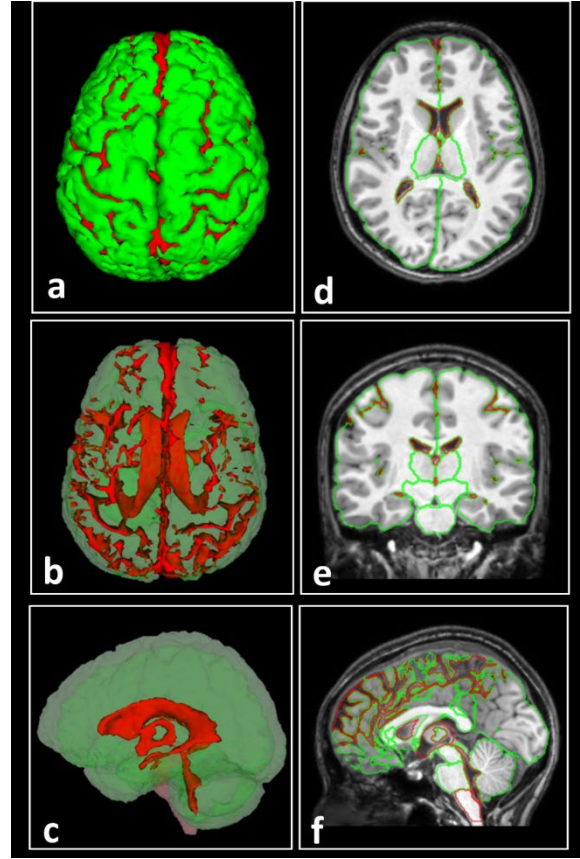
İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS ver.28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı ile yapıldı. Kullandığımız istatistiksel testlerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Bu çalışmada değerlendirdiğimiz H0 hipotezleri ve kullandığımız istatistiksel testler şunlardır:

H0-1: 0-16 yaş arası 21 farklı yaş grubu arasında BH/BOS indeksinin normatif değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Bu hipotezi çürütmek için yaş gruplarını Tek Yönlü Varyans Analizi testi (ANOVA) ile karşılaştırdık. Yaş grupları arasında ikili karşılaştırma için Tukey Honestly Significant Difference (HSD) testini kullandık.

H0-2: 0-16 yaş arası BH/BOS indeksinin normatif değerlerinde cinsel dimorfizm yoktur. Bu hipotezi çürütmek için, cinsiyetler arası farklılık araştırması amacıyla Student t-testi (parametrik veriler üzerinde) veya Mann-Whitney U (parametrik olmayan veriler üzerinde) testlerini kullandık.

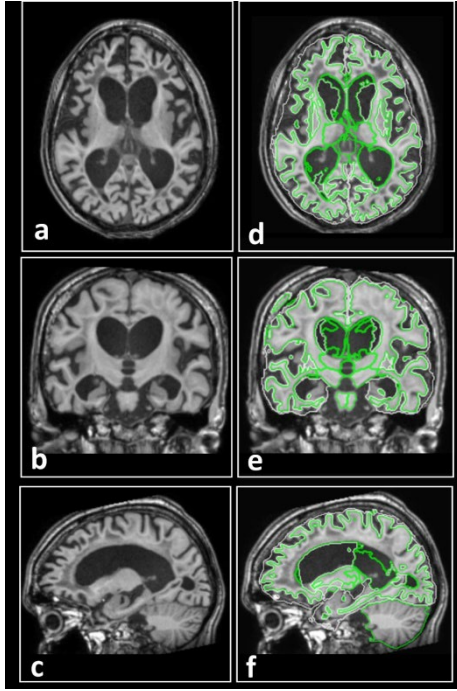
H0-3: Yaş faktörü ile BH/BOS indeksinin normatif değerlerinde arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu durumu araştırmak için yaş faktörü ile indeks değerlerinin arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson (parametrik verilerde) ve Spearman rank (parametrik olmayan verilerde) korelasyon testleri kullandık.



Şekil 1.

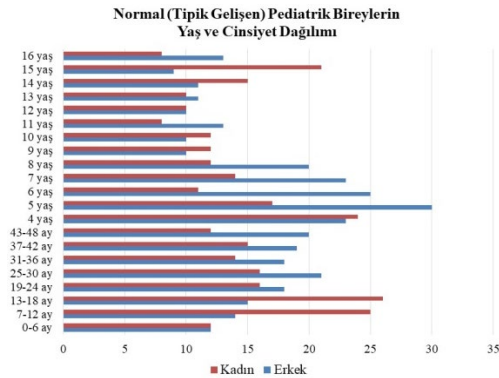
On altı yaşında normal / tipik gelişen pediatrik bireyin beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS) hacimlerinin MRICloud ile ölçümlerinin yapılması. Şekil 1a'da MRICloud tarafından yapılan total beyin parankiminin (yeşil renk ile temsil edilen substantia grisea ve substantia alba alanları) ve BOS alanlarının (kırmızı renk ile temsil edilen alanlar) otomatik segmentasyonu sonucu oluşturulan üç boyutlu (3B) görüntüde telencephalon'un üst kısmı gösterilmiştir. Şekil 1b'de beyin parankimi şeffaflaştırılarak sadece BOS alanları gösterilmiştir. Şekil 1c'de ise sadece ventriculus cerebri sol yan taraftan gösterilmiştir. MRICloud'un yaşa özgü atlaslarının 3B-T1 ağırlıklı MRG'lere uygulanması sonucu şekil 1d'de aksiyal, şekil 1e'de koronal ve şekil 1f'de sagittal kesitlerde gösterildiği gibi segmentasyon sonuçlarının kontrol edilmesi gösterilmiştir.

H0-4: BH/BOS indeksinin normatif değerleri ile beyin atrofi grubundan elde edilen değerler arasında anlamlı farklılık yoktur. Beyin atrofi olan pediatrik bireylerde tanı aracı olarak BH/BOS indeksinin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yaptık. ROC eğrisinin altındaki alan (Area Under the ROC Curve [AUC]), her oranın ayırt edici özelliğini vurgulamaktadır.



Şekil 2.

On dört yaşında global beyin atrofsi olan epilepsili pediatrik bireye ait kesitsel MR görüntüleri ve bu görüntülere MRICloud'un segmentasyon atlaslarının uygulanması. Şekil 2a'da aksiyal, şekil 2b'de koronal ve şekil 2c'de sagittal 3B-T1 ağırlıklı kesitsel MR görüntüleri sunulmuştur. Aynı kesitsel görüntülere MRICloud segmentasyon atlaslarının uygulanmasına ait görseller ise şekil 2d, şekil 2e ve şekil 2f'de sunulmuştur.



Şekil 3.

Çalışmamızdaki normal / tipik gelişen 0-16 yaş arasındaki pediatrik bireylerin 21 farklı yaş grubundaki cinsiyete göre kantitatif durumu.

Bulgular

Çalışmamızın normal popülasyonu 2012-2021 yılları arasında MRG'si olan ve çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uyan 655 pediatrik bireyden (ortalama yaş: 5,90±4,83) oluşmaktaydı. Bu çalışmada BH/BOS indeksinin yaş gruplarına özgü normatif verilerini

tespit etmek için 0-16 yaş arasında 21 farklı yaş grubu belirledik. Çalışmamızdaki normatif veriler için beyin gelişiminin en hızlı dönemi olan bebeklik ve erken çocukluk döneminde (0-3 yaş arası) altı aylık periyotlarda 8 alt grup, 4-16 yaş arasında ise 12 aylık periyotlarda 13 alt grup oluşturduk. Normal grupta erkekler %52,7 (345 kişi; ortalama yaş: 5,88±4,57), kadınlar ise %47,3 (310 kişi; ortalama yaş: 5,93±5,12) oranında araştırmaya katılmıştır. Çalışmamızdaki 21 farklı yaş grubundaki pediatrik bireylerin cinsiyete göre kantitatif durumu Şekil 3'de sunulmuştur.

Yaş gruplarını karşılaştırdığımızda BH/BOS indeksinin en yüksek değerini 0-6 ay grubunda (51,71±18,79) en düşük değerini ise 11 yaşındaki grupta (31,30±4,82) tespit ettik (Tablo I). ANOVA testinde 0-16 yaş arası 21 farklı yaş grubu arasında BH/BOS indeksinin normatif değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu bulduk ($p < 0,05$). Post Hoc Tukey HSD testinin homojen alt kümelerini incelediğimizde 0-16 yaş arasında BH/BOS indeksinin 0-7 yaş arasında (41,70 - 51,71) ve 8-16 yaş arasında (31,30 - 38,25) iki anlamlı kümeye sahip olduğunu tespit ettik ($p < 0,05$). Korelasyon testinde BH/BOS indeksi ile yaş faktörü arasında anlamlı farklılık tespit ettik ($p < 0,001$). Korelasyon katsayısına göre değerlendirildiğinde BH/BOS indeksi ile yaş arasında düşük seviyede negatif ilişki vardı ($r: -0,368$).

Çalışmamızda 0-16 yaş grubunda BH/BOS indeksinin normal ortalama değerini 41,21±11,69 bulduk. Kadınların ortalama değeri (41,20±11,92) erkeklerden (40,55±10,79) yüksek olmasına rağmen cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik ($p: 0,463$; Tablo II). Yaş gruplarında cinsel dimorfizmi incelediğimizde 12 yaşındaki pediatrik bireyler tarafından oluşturulan grup dışında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$; Tablo II).

Beyin atrofsi grubumuz epilepsi, hipoksik iskemik ensefalopati ve prematürite tanısı ile takipli iken radyolojik incelemede çeşitli derecelerde global beyin atrofsi tespit edilen 0-16 yaş arası 46 hastadan (ortalama yaş: 7,8±5,54) oluşmaktaydı. Atrofi grubunda bulunan 24 kadın (ortalama yaş: 6,75±5,35) ve 22 erkeğin (ortalama yaş: 8,95±5,63) yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu. Atrofi grubunda BH/BOS indeksinin ortalama değerini 21,00±2,58 bulduk. Atrofi grubunda erkek (21,29±2,67) ve kadın (20,72±2,52) hastaların ortalama indeks değerleri arasında fark yoktu ($p: 0,462$). Bu atrofi hastalarının BH/BOS indeksleri aynı yaş ve cinsiyette 46 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Global beyin atrofsisinde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile BH/BOS indeksinin eşik değerinin 25,61 olduğunu bulduk [ROC analizi 1,00 eğri altında bir alan sağladı ($p < 0,001$; Tablo III)]. BH/BOS indeksinin kadınlar (25,49) ve erkeklerdeki (25,61) eşik değerinin arasında anlamlı farklılık yoktu. Pediatrik dönemde normal BH/BOS indeksinin 0-7 ve 8-16 yaş arasında anlamlı farklılık göstermesi nedeniyle atrofi grubumuzun bu iki yaş aralığında eşik değerlerinde farklılık olup olmadığını araştırdık. 0-7 yaş grubundaki eşik değerinin (26,04), 8-16 yaş grubundan (25,61) yüksek olduğunu tespit ettik.

0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

Tablo I. Normal / tipik gelişen pediatrik popülasyondaki 655 bireyin beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin cinsiyet faktöründen bağımsız olarak yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş Grubu	Pediatrik Birey Sayısı	Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
0-6 ay	24	51,706	18,787	44,118	59,294
7-12 ay	39	44,142	16,453	38,809	49,476
13-18 ay	41	45,397	13,346	41,184	49,609
19-24 ay	34	45,539	10,096	42,016	49,061
25-30 ay	37	42,540	10,646	38,991	46,090
31-36 ay	32	48,073	12,320	43,631	52,514
37-42 ay	34	45,583	10,675	41,859	49,308
43-48 ay	32	42,951	6,765	40,512	45,390
4 yaş	47	41,696	6,267	39,856	43,537
5 yaş	47	43,439	7,552	41,221	45,656
6 yaş	36	43,104	6,836	40,791	45,417
7 yaş	37	44,579	8,199	41,845	47,312
8 yaş	32	38,248	9,119	34,960	41,536
9 yaş	22	32,190	3,752	30,526	33,854
10 yaş	22	31,804	3,985	30,038	33,571
11 yaş	21	31,295	4,817	29,103	33,488
12 yaş	20	31,717	3,071	30,280	33,154
13 yaş	21	33,847	11,062	28,812	38,882
14 yaş	26	31,370	4,881	29,398	33,341
15 yaş	30	33,123	5,730	30,983	35,262
16 yaş	21	32,761	9,631	28,377	37,144
0-16 yaş	655	41,213	11,692	36,539	43,139

Tablo II. Normal / tipik gelişen pediatrik popülasyondaki 655 bireyin beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin yaş gruplarında cinsiyetler arası karşılaştırılması

Yaş Grubu	Pediatrik Birey Sayısı (K: Kadın; E: Erkek)	Kadın		Erkek		p
		Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama	Standart Sapma (±)	
0-6 ay	12 K / 12 E	53,986 ▲	20,012	49,426	17,987	0,547
7-12 ay	25 K / 14 E	46,399 ▲	15,705	40,112	17,569	0,258
13-18 ay	26 K / 15 E	45,867 ▲	15,120	44,581	9,976	0,771
19-24 ay	16 K / 18 E	43,451	10,214	47,394 ^	9,903	0,262
25-30 ay	16 K / 21 E	44,017 ▲	11,920	41,414	9,714	0,469
31-36 ay	14 K / 18 E	48,826 ▲	14,160	47,487	11,073	0,766
37-42 ay	15 K / 19 E	44,176	10,890	46,694 ^	10,663	0,503
43-48 ay	12 K / 20 E	41,175	6,024	44,017 ^	7,104	0,256
4 yaş	24 K / 23 E	40,587	6,499	42,854 ^	5,935	0,219
5 yaş	17 K / 30 E	45,559 ▲	8,131	42,237	7,062	0,149
6 yaş	11 K / 25 E	44,226 ▲	7,037	42,611	6,832	0,522
7 yaş	14 K / 23 E	45,555 ▲	8,340	43,984	8,242	0,579
8 yaş	12 K / 20 E	40,494 ▲	9,194	36,901	9,035	0,288
9 yaş	12 K / 10 E	32,168	3,894	32,216 ^	3,784	0,977
10 yaş	12 K / 10 E	31,964 ▲	4,076	31,612	4,083	0,842
11 yaş	8 K / 13 E	33,349 ▲	6,401	30,031	3,198	0,128
12 yaş	10 K / 10 E	33,174 ▲	2,901	30,260	2,603	0,030*
13 yaş	10 K / 11 E	32,885	4,276	34,721 ^	15,050	0,714
14 yaş	15 K / 11 E	31,706 ▲	5,764	30,911	3,555	0,690
15 yaş	21 K / 9 E	33,767 ▲	5,872	31,619	5,404	0,356
16 yaş	8 K / 13 E	34,988 ▲	12,057	31,390	8,027	0,420
0-16 yaş	310 K / 345 E	41,202 ▲	11,922	40,551	10,786	0,463

Her bir yaş grubundaki BH/BOS indekisinin ortalama değerinin kadınlarda yüksek olanları "▲" üst işaretiyle, erkeklerde yüksek olanları "^^" üst işaretiyle, "p" istatistiksel anlamlılık değeri 0,05 altında olanlar ise "*" üst işareti ile tabloda gösterilmektedir.

Tablo III. Normal ve atrofik beyinlerin ayırıcı tanısında beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin eşik değerleri ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analiz sonuçları

BH/BOS indeksi	ROC Eğrisinin Altındaki Alan	Asimptotik %95 Güven Aralığı		p	Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
		Alt Sınır	Üst Sınır				
Atrofik Beyinde (n:46)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100
Atrofik Kadın Beyinde (n:24)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,49	100	100
Atrofik Erkek Beyinde (n:22)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100
0-7 Yaş Grubundaki Atrofik Beyinde (n:22)	1,000	1,000	1,000	<0,001	26,04	100	100
8-16 Yaş Grubundaki Atrofik Beyinde (n:24)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100

Tartışma ve Sonuç

Beyin atrofisinin beyin hacminin relatif intrakraniyal hacminden saptığında ortaya çıktığı belirtilmiştir¹³. Beyin atrofsi normal yaşlanmada beklenen bir durum olmasına rağmen çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda da ortaya çıkabilir⁶. Beyin atrofisinin nedenleri arasında doğum asfiksisi, doğuştan metabolizma hastalıkları, travma, enfeksiyon, yetersiz beslenme, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon yaralanmaları bildirilmiştir¹⁴. Çocuklarda beyin hacminde azalmanın en belirgin nedenleri ise yer kaplayan lezyonlar ve hidrosefali gibi kafa içi basıncı arttıran hastalıklardır. Ayrıca merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, antiepileptik ilaçlar ile birlikte konvülsif bozukluklar ve özellikle hipoksik iskemik ensefalopati olmak üzere doğum yaralanmalarının da pediatrik dönemde atrofiye neden olabileceği belirtilmiştir³.

Beyindeki mikroyapısal nörodejenerasyon (dendrit, miyelin ve aksonal kayıp), makroyapısal olarak MR görüntülerine atrofi olarak yansır. Manyetik rezonans görüntülerine dayalı atrofi ölçümleri, çeşitli nedenlerle hastalık durumu ve ilerlemesinin geçerli biyobelirteçleri olarak kabul edilir⁵. Bu atrofi biyobelirtecinin klinikte uygun kullanımı için çeşitli hastalıklarda ve belirli yaş gruplarında vaka-kontrol çalışmalarının yapılması gerekir. Bu şekilde ortaya çıkan kantitatif veriler ile kalitatif değerlendirme desteklenmiş olur. Orellana ve ark., 55-94 yaş arasındaki normal bireyler ile Alzheimer hastalığı olan

bireyleri beyin atrofi açısından karşılaştırmışlardı⁶. Her iki grup için farklı yaş aralıklarında farklı atrofi modelleri olduğunu rapor ettiler. Bu durumu BH/BOS indeksinin eşik değerleri ile kantitatif olarak ispatladılar. Orellana ve ark., BH/BOS indeksinin eşik değerlerinin hastalık faktörü yanında yaş faktöründen de etkilendiğini ortaya koydu. Buradan yola çıkarak bizde gelişmekte olan beyinde BH/BOS indeksinin yaş faktöründen nasıl etkilendiğini araştırdık.

Bildiğimiz kadarıyla pediatrik dönemde atrofik beyin için BH/BOS indeksinin eşik değerlerini sunan çalışma yoktu. Orellana ve ark., 55-94 yaş aralığında normal yaşlananlarda bu indeksin eşik değerinin (55-64 yaş >37,86; 65-74 yaş >24,07; 75-84 yaş >15,08; 85-94 yaş >15,56) yaşa bağlı azaldığını bildirmişlerdi⁶. Çalışmamızda pediatrik dönemde Orellana ve ark.'dan daha yüksek BH/BOS indeksi ortalama değeri (41,21±11,69) olduğunu bulduk. Ancak bu durum yaş gruplarında farklılık gösteriyordu (0-7 yaş arasında: 44,90; 8-16 yaş arasında: 32,93). Özellikle 9-16 yaş arasında Orellana ve ark.'dan daha düşük indeks değerleri tespit etmemizin dört nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. İlki farklı yaş gruplarının sonuçlara etkisi olabilir, ikincisi farklı yazılım kullanmamızdan kaynaklanabilir, üçüncüsü ise bizim kullandığımız kohort nedeniyle olabilir. Son olarak sonuçlarımız kişiler arası varyasyondan etkilenmiş olabilir. Mori ve ark., altmışlı yaşlarındaki popülasyonun %11'indeki ventriküler boyutun, otuzlu yaşlarındakilerin ortalama boyutundan daha küçük olduğunu bulmuşlardı¹⁵. Bu bulgu ventriküler genişlemede yaşa bağlı beklenen artışın kişilerarası varyasyondan etkilenebileceğinin kanıtıydı.

Normal popülasyondaki yaş gruplarımızın BH/BOS indekslerinin 0-7 yaş arasında (41,70 - 51,71), 8-16 yaş arasında (31,30 - 38,25) göre daha yüksek olduğunu bulduk. Atrofi grubumuzun 0-7 yaş grubundaki eşik değerinin de (26,04), 8-16 yaş grubundan (25,61) kısmen yüksek olduğunu tespit ettik. Yani pediatrik dönemde normal ve atrofik beyinde BH/BOS indeksi için yaş faktörü önemli ancak cinsiyet faktörü önemsizdi. Peterson ve ark., çalışmamız ile uyumlu olarak BH/BOS indeksinde, herhangi bir yaşta anlamlı bir cinsiyet farklılığı bulmamışlardı⁷.

Üç boyutlu hacimsel MR görüntülerinin çeşitli yöntemler ve segmentasyon yazılımları ile değerlendirilmesi beyin morfolojisi hakkında yeni bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu bilgilerin tanısal performans getirdiği üst düzey katkı sayesinde kalitatif ve kantitatif değerlendirmenin bir arada yapılması sağlandı. Bu ikili değerlendirme sistemi patolojilerin kapsamlı ve daha detaylı tespit edilmesine yardımcı oldu. Son zamanlarda kullanılan otomatik segmentasyon yazılımlarının beyin hacim verilerine ulaşmadaki zorlukları azalttığı aşikârdır. FreeSurfer segmentasyon yazılımı beyin atrofisini ölçmek için son araştırmalarda en çok kullanılan

yöntemlerdendir^{6,16}. Ancak bu yazılımın birincil olarak "macOS" işletim sistemi kullanan bilgisayarlarda kullanılması hacimsel değerlendirmeye ulaşımı zorlaştırmaktadır. MRICloud'un bulut tabanlı yazılımı sayesinde bilgisayarın işletim sistemine bağlı olmadan çevrimiçi beyin MRG segmentasyonu yapması erişilebilirlik açısından bu yazılımı ön plana çıkarmaktadır¹². Yakın zamanda MRICloud'un yaşa bağlı beyin atrofi konusunda büyük bir veri setine uygulanması da bu yazılımının beyin atrofi araştırmalarında kullanımını ön plana çıkarmıştır¹⁵.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak bu çalışma normal / tipik gelişen pediatrik bireyleri kesitsel bir yöntemle incelemiştir. Kesitsel çalışmaların sonuçları bireysel farklılıklardan etkilenebilir. Bu nedenle boylamsal kohortlardan yararlanılması daha doğru sonuçlar verebilir. Ancak boylamsal çalışmalar uzun sürer ve maddi olarak külfetlidir. Ayrıca tıbbi bir problem olmaksızın boylamsal çalışma amacıyla küçük çocuklarda MR görüntüleme yapmak hem çocuklar hem de ebeveynler için zorlu bir süreçtir. Bu çalışmanın ikinci sınırlılığı katılımcıların çeşitli nedenlerle intrakranial patoloji ekartasyonu için kontrol MR görüntülemesi yapılan bir grup hastadan oluşmasıydı. Baş ağrısı, konvülsiyon ve nöbet benzeri aktivite şikayetleri ile görüntülemesi yapılan bu kohortu sıkı dahil etme kriterlerine tabi tuttuk. Daha önce farklı çalışmalarımızda yararlandığımız bu kohort MR taraması geçirme olasılığı en yüksek olan popülasyonu temsil ediyordu^{8,9}. Çalışmamızdaki hastalık gruplarına yönelik BH/BOS indeksi incelemesini katılımcı sayılarının istatistiksel analiz için yetersiz olması ve bu durumun hastalığa özgü sonucu temsil edemeyeceği endişesinden dolayı araştırmadık. Bu nedenle hastalığa özgü verilerin oluşturulması için daha büyük vaka gruplarında çalışılmasını önermekteyiz. Bu çalışmanın katılımcıları sadece Türk pediatrik popülasyonunu içermektedir. Bu sonuçların diğer çocuk popülasyonlarına genellenip genelleştirilemeyeceğini belirlemek için ileride gerçekleştirilecek benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanısal karar verme sürecinde üç boyutlu MR görüntülerinin tam otomatik segmentasyon yazılımları ile değerlendirmesi beyin hacim verilerine ulaşmayı kolaylaştırmıştır. Sonuç olarak pediatrik dönemde sunduğumuz BH/BOS indeksinin normal ve atrofik beyinlerdeki eşik değerleri global beyin atrofisinin tespitinde görsel radyolojik incelemeyi destekleyen nicel verilerdir. Bu verilerin bilinmesinin klinikte yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Araştırmayı Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 13.04.2022
Karar No: 2022-8/17

0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis. *Hum Brain Mapp* 2017;38:5501–18. <https://doi.org/10.1002/HBM.23743>.
2. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *J Clin Invest* 2003;111:3–10. <https://doi.org/10.1172/jci17522>.
3. Sungura R, Shirima G, Spitsbergen J, Mpolya E, Vianney JM. A case-control study on the driving factors of childhood brain volume loss: What pediatricians must explore. *PLoS One* 2022;17:e0276433. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0276433>.
4. Scheltens P, Pasquier F, Weerts J, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI. Inter- and intra-observer reliability in dementia and normal aging. *Neurobiol Aging* 1996;S114.
5. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>.
6. Orellana C, Ferreira D, Muehlboeck JS, et al. Measuring global brain atrophy with the brain volume/cerebrospinal fluid index: Normative values, cut-offs and clinical associations. *Neurodegener Dis*, vol. 16, *Neurodegener Dis*; 2016, p. 77–86. <https://doi.org/10.1159/000442443>.
7. Peterson MR, Cherukuri V, Paulson JN, et al. Normal Childhood Brain Growth and a Universal Sex and Anthropomorphic Relationship to Cerebrospinal Fluid. *MedRxiv* 2021:2020.05.19.20102319. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20102319>.
8. Isıklar S, Turan Ozdemir S, Ozkaya G, Ozpar R. Hypothalamic volume and asymmetry in the pediatric population: a retrospective MRI study. *Brain Struct Funct* 2022;227:2489–501. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02542-6>.
9. 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>.
10. İŞIKLAR S, ÖZPAR R. Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2023;49:77–87. <https://doi.org/10.32708/uutfd.1253773>.
11. Wu D, Ma T, Ceritoglu C, et al. Resource atlases for multi-atlas brain segmentations with multiple ontology levels based on T1-weighted MRI. *Neuroimage* 2016;125:120–30. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.10.042>.
12. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, et al. MRICloud: Delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. *Comput Sci Eng* 2016;18:21–35. <https://doi.org/10.1109/MCSE.2016.93>.
13. Sungura R, Mpolya E, Spitsbergen JM, Onyambu C, Sauli E, Vianney JM. Novel multi-linear quantitative brain volume formula for manual radiological evaluation of brain atrophy. *Eur J Radiol Open* 2020;7:100281. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100281>.
14. Sungura RE, Spitsbergen JM, Mpolya EA, Sauli E, Vianney J-M. The neuroimaging magnitude of pediatric brain atrophy in northern Tanzania. *Pan Afr Med J* 2020;36. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.25.22515>.
15. Mori S, Onda K, Fujita S, et al. Brain atrophy in middle age using magnetic resonance imaging scans from Japan's health screening programme. *Brain Commun* 2022;4. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac211>.
16. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol* 2014;274:149–54. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2014.06.010>.

OLGU BİLDİRİMİ

Miyelom Zimba Gibi Gelir: Roy Adaptasyon Modeli Bir Olgu Sunumu

Yasemin KARACAN¹, Hicran YILDIZ¹, Rıdvan ALİ²

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

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Bursa.

ÖZET

Multiple miyelomlu bireylerde semptom yönetimi, kemik hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomlar başta olmak üzere, enfeksiyon, anemi, ağrı ve pıhtılaşma bozukluğu gibi spesifik sorunları içermektedir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi, miyelomlu hastanın tanı ve tedavi sürecinde hemşirelik bakımı önemli bir yer tutmaktadır. Hemşirelik bakım modelleri hastanın sistematik ve kapsamlı şekilde ele alınmasını sağlayarak bakımının kalitesinin artırılmasına katkıda bulunmaktadır. Roy Adaptasyon Modeli bunlardan biridir. Roy Adaptasyon modelinde fizyolojik, benlik kavramı, rol fonksiyonu ve karşılıklı bağlılık olmak üzere dört uyum alanı vardır ve hemşireler hastalarına bu uyum alanları doğrultusunda bakım vermektedir. Olgu sunumunda, bel ağrısı nedeniyle başvuran radyolojik, laboratuvar, sitogenetik ve kliniği ile Durie Salmon'a göre lambda hafif zincir, evre III B multiple miyeloma tanısı almış ve ayaktan kemoterapi tedavi planı hazırlanmış bir hasta ele alınmaktadır. Bu olgu sunumu, Multiple miyelomlu bir hastaya Roy Adaptasyon Modeli doğrultusunda verilen bakımın North American Nursing Diagnosis Association hemşirelik tanılarıyla birlikte ele alınması konusunda, hematoloji ve onkoloji alanında çalışan hemşirelere rehber olmak amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik. Multiple miyelom. Roy Adaptasyon Modeli.

Myeloma Comes as a Staple: A Case Report of the Roy Adaptation Model

ABSTRACT

In individuals with multiple myeloma, symptom management includes specific problems such as infection, anemia, pain and coagulation disorders, especially symptoms related to bone disease and kidney dysfunction. As in other diseases, nursing care has an important place in the diagnosis and treatment process of the patient with myeloma. Nursing care models contribute to increasing the quality of care by providing a systematic and comprehensive treatment of the patient. The Roy Adaptation Model is one of them. In the Roy Adaptation model, there are four areas of adaptation: physiological, self-concept, role function and interdependence, and nurses care for their patients in line with these adaptation areas. In this case report, a patient who was diagnosed with lambda light chain, stage III B multiple myeloma according to Durie Salmon with radiological, laboratory, cytogenetic and clinical findings and who presented with low back pain and an outpatient chemotherapy treatment plan was prepared is discussed. This case report has been prepared to guide nurses working in the field of hematology and oncology about the care given to a patient with multiple myeloma in line with the Roy Adaptation Model, together with the nursing diagnoses of the North American Nursing Diagnosis Association.

Keywords: Multiple myeloma. Nursing. Roy Adaptation Model.

Geliş Tarihi: 29 Mart 2023

Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023

Dr. Yasemin KARACAN
Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç
Hastalıkları Hemşireliği AD, Görükle, Bursa, Türkiye
İrtibat Telefonu: 0224 295 553 64
E-posta Adresi: ykaracan@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasemin KARACAN : 0000-0001-8616-4935

Hicran YILDIZ: 0000-0003-4241-5231

Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399

Kanser, dünya genelinde ölüm nedeni olarak büyük bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Dünyada global kanser istatistiklerine göre, 19.3 milyon yeni kanser vaka, yaklaşık 10.0 milyon ölüm¹ ve ölüme neden olan hastalıklar arasında 2. sırada yer almaktadır². Hematolojik kanser çalışmalarında kanser ve tedavisine bağlı ortaya çıkan semptomların bakım gereksinimini artırdığı³ ve hastalık derecesi, alt grubu, türü ve tedavi yan etkilerine göre farklı düzeylerde ortaya çıktığı belirtilmektedir⁴.

Multiple miyelom (MM), plazma hücresi farklılaşması ile B lenfositlerinin neoplastik bir proliferasyonudur⁵. Dünyada 2020 yılı verilerine göre 176.404 yeni MM vakası ortaya çıktığı ve 117.077 ölüm gerçekleştiği görülmektedir⁶. Klonal plazma hücrelerinin bu artışıyla sıklıkla anemi, hiperkalsemi, yıkıcı kemik

(osteolitik) lezyonları ve böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Hastalığa özgü bu semptomlar sürekli olarak izlenmeli ve yönetilmesi gereklidir⁵.

Son yıllarda multipl miyelomlu hastaların tedavisinde kullanılmak üzere birçok yeni ajan onaylanmış olsa da, özellikle yüksek riskli hastalarda hala küratif bir rejim yoktur. Bu ajanların birkaçının kombinasyonu sonrası hasta kök hücre nakline gidebilmektedir. Geçmişten günümüze miyelom tedavisinde kullanılan kombinasyon tedavisi; talidomid, lenalidomid ve pomalidomid gibi immunomodülatörler (IMiD); deksametazon gibi steroidler; bortezomib, karfilzomib ve iksazomib içeren proteazom inhibitörleri (PI)İ melfelan gibi alkilleyici ajanlar; ve pamobinostat gibi histon deasetilaz inhibitörleridir⁷. Nüks etmiş hastalar için, Daratumumab (CD38'i hedef) ve elotuzumab (SLAMF7'yi hedef), B hücresi olgunlaşma antijenini hedefleyen CAR-T ve bispesifik T hücre angaje edicileri (BiTE), de kullanılmaktadır⁸. Tedaviye başladıktan sonra hastalar, remisyona, nüks veya daha fazla tedavi ihtiyacı varlığını belirlemek amacıyla izlenir⁹. Miyelom evrelemede, Salmon ve arkadaşları tarafından oluşturulan Durie-Salmon Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde, Gallaher ve ark. tarafından M protein seviyelerinin hastalık yükünün bir ölçüsü olarak kabul edildiği ve Durie-Salmon ile M proteini seviyesinin korelasyonunu kullandıkları bir model geliştirmiştir. Ayrıca, Gallaher ve ark. geliştirdikleri modelde miyelom ve bağışıklık sistemi dinamiklerinden de yararlanmışlardır¹⁰.

Tedavi sırasında kemik hastalığı, hiperkalsemi, serum ve/veya idrarda plazma hücrelerinin birikmesi ve monoklonal protein salgılanmasıyla oluşan böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon ve anemi gibi hastalık sekellerinin önlenmesi hastalık yönetiminin önceliğidir. Destek tedavi sıklıkla ağrı ve pıhtılaşma bozukluğu¹¹ (trombotik hastalık, hiperviskozite gibi) yönetimindeki müdahaleleri içerir¹². Hiperkalseminin intravenöz hidrasyon, bifosfonatlar ve diğer ajanlarla tedavi edilmesi gerekir. Bifosfonatların iskeletle ilgili problemleri azalttığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir, ancak böbrek yetmezliği ve çene osteonekrozuna dikkat edilmelidir¹³. Ağrı, özellikle iskelet ağrısı, multiple miyelomda önemli bir morbidite nedenidir¹⁴ ve hastaların %70-80'i semptom olarak orta ile şiddetli derecede iskelet ağrısıyla hastaneye başvurur. Özellikle geriatrik kanser hastalarının yaşadıkları ağrının günlük yaşam aktivitelerini ve kaygı düzeylerini olumsuz yönde etkilediği, ağrı düzeyi arttıkça anksiyetenin de arttığı ve yaşam kalitesinin kötüleştiği bildirilmektedir¹⁵. Kontrol edilemeyen ağrı, olası patolojik kırık veya olası kord kompresyonu için düşük doz radyasyon tedavisi palyatif tedavi olarak kullanılabilir¹³. Ayrıca MM tedavisine bağlı toksisite ve immunosupresyonla ilişkili semptomlar hastalığın

yönetimini karmaşıklştırarak hastaların fiziksel, duygusal ve psikososyal iyilik halini azaltır¹⁴. Uluslararası Miyelom Vakfı Hemşire Liderlik Kurulu miyelom konsensusu ve uluslararası miyelom çalışma grubu kemik sağlığı, işlevsel hareketlilik, güvenlik, kronik ağrı, cinsellik ve cinsel işlev bozukluğu, böbrek komplikasyonları ve sağlığın korunması üzerinde durmuştur^{16,17}.

Roy Adaptasyon Modeli (RAM)

İlk olarak 1970 yılında hemşire teorisyen Sister Callista Roy tarafından yayınlanan Roy Adaptasyon Modeli, hemşirelik bilgisinin geliştirilmesi için kavramsal bir model olup bireylerin ve toplumun sağlığının geliştirilmesi için gerekli hemşirelik bakımının tanımı ve risklerini belirtir¹⁸. RAM, disiplinler arası eğitim, bilgi geliştirme, uygulama ve araştırmaya rehberlik etmek için kullanılmıştır. RAM, sistem teorisi, adaptasyon seviyesi teorisi ve 21. yüzyılın kültürel zorluklarından türetilen felsefi, bilimsel ve kültürel varsayımlara dayanmaktadır¹⁸⁻²⁰. RAM, hemşirelik aktivitelerini hemşirelik süreci ile diğer disiplinlerden ayırmıştır. Roy bu süreci 8 problem çözme basamağı olarak belirlemiştir (Tablo I)^{18,21,22}.

Tablo I. RAM problem çözme basamakları

Davranışların değerlendirilmesi	Davranışlarda objektif ve öznel verilerin tespiti ve davranışın uyumu veya etki durumunun belirlenmesi,
Uyarıların değerlendirilmesi	Fokal, kontekstüel ve rezidüel uyarıları belirleme.
Hemşirelik tanısı	Hastanın adaptasyonunu yansıtan bir ifadenin sonucudur.
Hedef belirleme	Uyumu sağlarken sorunları çözme davranışının belirlenmesi
Hemşirelik girişimleri	Bakımdaki hedefe ulaşmada fokal ve kontekstüel uyarıya müdahale
Değerlendirme	Hemşirelik girişimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Hemşire RAM'da, bireyler ve grupların uyum sağlama durumunu değerlendirici ve sağlıklarını geliştirmede karşılaştıkları sorunlarla başa çıkmalarına yardımcı olmak için birey ve gruplarla iş birliği ve uyum içinde çalışır. Modelde bireyin uyumunu etkileyen asıl uyarı fokal (odak) uyarılardır. İkinci uyarı, fokal uyarının etkisini olumlu veya olumsuz kontekstüel (etkileyen) uyarı ve üçüncü uyarı ise şimdiki olaya doğrudan etkisi olmayan, ancak bireyin geçmiş deneyimleriyle oluşan rezidüel (olası) uyarıdır. Bu uyarılar adaptasyon sürecinde hastalığın tedavisi ve prognozunu etkileyebilmektedir^{20,23}. Modelde hemşirelik bakımının amacı adaptasyonu teşvik etmek, sağlığa katkıda bulunmak, yaşam kalitesini artırmak ve onurlu bir şekilde ölmeye yardımcı olmaktır²⁴.

Roy adaptasyon sağlanırken başa çıkma süreçlerini doğuştan gelen ve sonradan kazanılan 2 alt sistem

Multiple Miyelom ve Roy Adaptasyon Modeli

olarak olarak tanımlanmaktadır. İlki regülatör alt sistem olup, bu sistemde nörokimyasal ve endokrin başa çıkma ile otomatik cevap oluşmaktadır. İç ve dış uyaranlarla sosyal, fiziksel ve psikolojik faktörler içerir. İkinci sistem, kognatör/bilişsel alt sistem dikkat, hafıza, öğrenme, problem çözme, karar verme, heyecan ve savunma ile ilgilidir^{18,21}. Roy regülatör ve kognatör alt sistemlerin adaptasyonun belirlenmesi doğrudan mümkün olmadığı için dört adaptasyon moduyla analiz yapılması gerektiğini ifade etmektedir. Bunlar, fizyolojik, benlik kavramı, rol fonksiyonu ve karşılıklı bağlılık uyum modlarıdır. Hemşireler, bu uyum modlarında bireylerin ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olmaktadır (Tablo II)^{21,23,25,26}.

Tablo II. Roy'un Adaptasyon Modu

Fizyolojik	Benlik Kavramı	Rol Fonksiyonu	Karşılıklı Bağlılık
Egzersiz ve dinlenme	Beden imajı	Birincil rol: yaşa, cinsiyete, gelişim durumuna dayalı rol	Sevgi, saygı
Beslenme-boşaltım	Benlik Kavramı	İkincil rol: bir kişinin birincil bir rolle veya gelişimsel olarak ilişkili görevleri tamamlamak için üstlendiği rol	Değer etkileşimi
Oksijenlenme-dolaşım	Benlik ideali/kendinden beklenti	Üçüncül rol: özgürce seçilen bir rol; geçici, görevlerin veya hedeflerin başarılarıyla ilişkili	Destek sistemleri
Sıvı-elektrolit	Ahlaki-etik-ruhsal benlik		
Nörolojik			
Endokrin			
Amaç: Fiziksel bütünlüğü sağlamak	Amaç: Bireyin psikolojik ve spiritüel bütünlüğünü sağlamak	Amaç: Bireyin toplum tarafından beklenen birincil, ikincil, üçüncül rollerinin gerektirdiği sorumlulukları yerine getirmesi	Amaç: Bireyin sevgi, saygı, güven ihtiyaçlarını karşılayarak psişik bütünlüğü devam ettirme

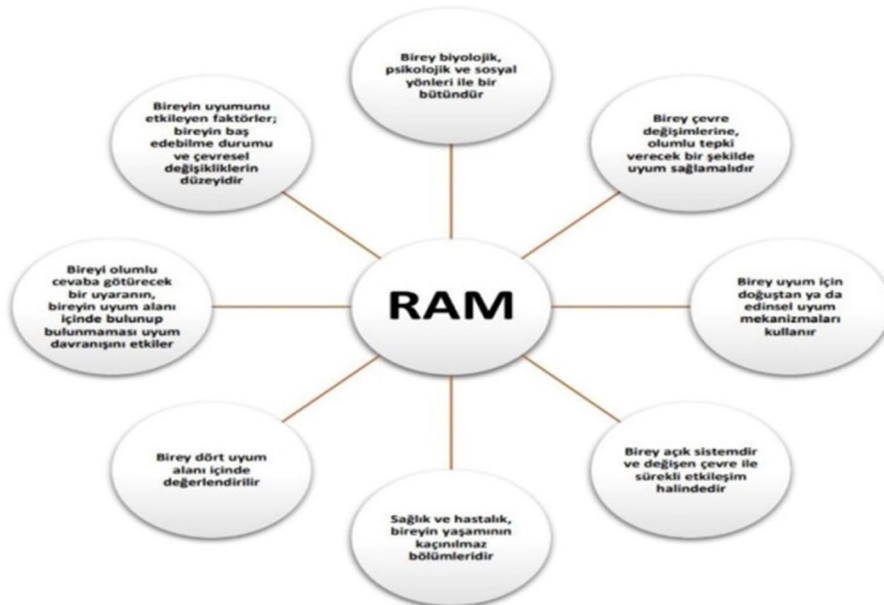
Amaç

Miyelom hastasının tanı alma ve tedavi süreci de RAM çerçevesinde yaşamını dört adaptasyon boyutunda etkiler. Literatür incelendiğinde, hemşirelik sürecinin Roy'a göre birçok hastalıkta ele alındığı görülmektedir^{24,26-29}. Ancak, hemşirelik bakımının MM hastalarında RAM'ne göre uygulandığı bir örneğe rastlanmamıştır. Bu olgu sunumu, insan ve çevre etkileşimine odaklanarak uygulanan hemşirelik girişimleri ve RAM uyum alanı çerçevesiyle North American Nursing Diagnosis Association (NANDA)³⁰ hemşirelik tanıları ile MM hastalarında bütüncül bir hemşirelik yaklaşımına örnek kazandırmayı amaçlanmaktadır.

Multiple Miyelom Olgusunun Roy Adaptasyon Modeline Göre Hemşirelik Bakımı Olgu Sunumu

Tanıttıcı bilgiler

52 y, kadın, F.A. ev hanımı, 35 yıllık evli, eşi ve 1 oğluya (12 yaş) müstakil ev yaşantısı var ve köyde yaşıyor. Tüm mevsimlerde tarlasında çok fazla iş olduğu için çok erken uyanıyor, geç yatıyor. Bazen yorgunluktan uyuyamadığı günler oluyor. Kardeşleriyle görüşmüyor çekirdek ailesi dışında yakın destek sistemi yok. Ölürse çocuğuna bakacak kimsenin olmaması ve ölüm korkusu var. Sosyal çevresi onun için önemliyken kimseyle görüşemediğinden sürekli yakınıyor. Eşinin babası gibi davrandığı odasını ayırdığı için üzüldüğünü ifade etti.



Şekil 1.
RAM'nin Temel İlkeleri

Hastaneye başvuru

Bel ağrısı nedeniyle Kasım 2012'de beyin cerrahisine başvurusunda kemik sintigrafisinde T9-11 de litik lezyon (zımba deliği görüntüsü), torakal MR'da ise kostada destrüksiyon yapan 4x2 kitle saptanmış. Miyelom ön tanısı ile Hematolojiye refere edildi.

Fizik Muayene

İlk muayenede tekerlekli sandalye ile geldi, ECOG performans puanı 2'dir. Genel değerlendirmesinde özellik yok. Vital bulguları Tansiyon (TA): 130/70 mmHg, Nabız: 84/dk, Vücut sıcaklığı aksiller: 37 °C olarak ölçülmüştür. Genel vücutta ağrı şikâyeti mevcuttur. Ayağa kalkmak ve yürümeyle ağrısının arttığı ve yürüme güçlüğü yaşadığı görülmüştür.

Tablo III. Laboratuvar bulguları ve sitogenetik inceleme

Tetkik	Tanı	
	Sonuç (Referans aralığı)	Ölçü Birimi
Lökosit	3440 (4.50-11)	K/ μ L
Neutrofil	1800 (2-6,9)	K/ μ L
Hgb	7.7 (12.5-16.5)	g/dL
Hct	25.5 (38-49)	%
Plt	273 (145-400)	K/ μ L
Üre	60 (17,9-54,9)	mg/dL
Kreatinin	2.02 (0,7-1.1)	mg/dL
Kalsiyum	10.9 (8-10)	mmol/L
Glukoz	99 (70-100)	mg/dL
LDH	480 (0-248)	U/L
CRP	0,5 (0-5)	mg/L
IgA	42 (2-350)	(mg/dL)
IgG	9300 (250-1600)	(mg/dL)
IgM	13 (20-300)	(mg/dL)
B2 mikroglobülin	>2500	μ g/mL
Serum lambda hafif zincir	lipemik	mg/L
Serum kappa hafif zincir	lipemik	mg/L
İdrar lambda hafif zincir	467	mg/L
İdrar kappa hafif zincir	181	mg/L
Serum protein elektroforezi	Gamma bandı alt sınırdan olup M-spike saptanmadı.	
Kemik iliği aspirasyonu	Atipik plazma hücrelerinde %15 plazma artışı gösteren normosell. k.i.	
Kemik iliği imprinti	Atipik plazma hücrelerinde artış.	
Kemik iliği biyopsisi	Monotipik lambda poz. %70 plazma hücre inf. hipersellüler ve normosell. ki (Yağ oranı %5-40)	
Sitogenetik	Delesyon 13 q, 17p neg	

Özgeçmiş

Özgeçmişinde anne olmayı çok beklediği ve uzun dönem stres yaşadığını anlattı. İleri yaş anne de olsa onu çok mutlu ettiğini ifade etti. Komorbid hastalığı ve kullandığı ilaç yok. Sezeryan ameliyatı dışında operasyon öyküsü yok.

Soygeçmiş

Anne trafik kazası nedeniyle 20 yıl önce, baba kalp krizi nedeniyle 15 yıl önce exitus. Ailede kalıtsal bir hastalık öyküsü yoktur.

Tanı ve tedavi planı

Hematoloji BD tarafından klinik ve laboratuvarı ile değerlendirilen olgu Lambda Hafif Zincir Miyelom, E III B tanısı almıştır.

Miyelom kemik hastalığı nedeniyle girişimsel radyolojide L1, T11-12

Kemoterapi olarak vincristine+adriamisin+ dexamatozone (VAD) protokolü ayaktan kemoterapi ünitesinde 1 kür tedavisi bitti. Vertebroplasti randevusu mevcut. 2. kür tedaviye geldi.

Kullandığı ilaçlar:

Ürikoliz tablet 300 mg 1x1

Bemiks tb 1x1

Zometa 1x1 (ayda bir)

Tartışma ve Sonuç

Meslekler, toplumun ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla gelişir ve sunduğu hizmet konusunda uzmanlaşmış bilgi üzerine kuruludur. Hemşirelik mesleği, toplumdaki bireylerin ortaya çıkan sağlık ihtiyaçlarına yönelik bilgi temelli uygulamalara dayanan ve toplumun iyiliğine katkıda bulunan bir meslektir. Hemşirelik uygulamalarını teorik bir çerçeveye oturtmak, sağlık sistemi içinde sağlık ve hastalıkla ilgili insan deneyimlerinin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırır. Hemşirelerin kişinin uyumuna ve dünyanın bütünlüğüne katkıda bulunması gerektiği belirtilmiştir²³. Ayrıca hemşireler, insan yaşamını ve kişilerin onurunu destekleyen toplumu oluşturmaktadır¹⁸. Hemşireliğe özgü bilginin geliştirilme yollarından birisi hemşirelik modellerinin bakımda kullanımı ve araştırmalarla desteklenip bu modellerin test edilmesidir²⁸. Model kullanımı hemşirelik uygulamalarındaki sorunların tespitini ve çözümünü kolaylaştırmakta, hemşirelik uygulamalarına odaklanarak sistematize bir bakım sağlamaktadır³¹.

Kronik bir hastalık olan kanserde tedavi ve bakımın başarısı büyük oranda hasta ve ailesinin uyumuna bağlıdır³²⁻³⁴. MM hastalığı RAM'da hemşire öncelikle hastalığı (fokal uyarıcı), sonra hastalığın tedavisinde yer alan ilaçların kullanımını ve semptomları (etkileyen uyarıcı) ile bireyin geçmiş deneyimlerini (rezidüel uyarıcı) tanımlayarak hasta ve bakım vericinin eğitimini sağlayabilir. Bireyin çevresiyle uyumu sağlamak için gerekli planlama ve girişimler yapılarak düzenli olarak değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirme ve bireylerin ihtiyaçları karşılanırken sekiz temel ilke (Şekil 1) kullanılabilir. Bu ilkeler doğrultusunda hemşire hastayı çevre ile bir bütün olarak düşünüp holistik bir yaklaşımla bakım vermektedir^{23,24,26}. Olguda yer alan miyelom hastası RAM kapsamında detaylı olarak ağrı, enfeksiyon riski, yorgunluk, beden gereksinimlerinden az

Multiple Miyelom ve Roy Adaptasyon Modeli

beslenme, beden imgesinde bozulma, cinsellik örüntüsünde etkisizlik, sosyal etkileşimde bozulma hemşirelik tanısıyla girişim ve değerlendirmeler yapılmıştır^{30,35}.

Hemşirelerin hastalığın patolojisini, tedavisini ve olası yan etkilerini anlamaları gerekir³. Bu olguda da miyelom hastalığı tanı ve tedavi süreciyle ele alınmıştır. Semptomlarıyla girişimler planlanmıştır. Hastanın zaman içinde yaşayabileceği fiziksel ve psikososyal sorunlar büyük olasılıkla hastalığa, tedavilerine ve komplikasyonlarına bağlı olarak değişecektir¹⁴. Klinik entegrasyonu teşvik etmek, iletişim ve bakım koordinasyonunu geliştirmek için

bakım modeli kullanmakla²⁴ hasta daha iyi anlaşılacaktır. Hastalığa özel bir bakım planı geliştirmenin, sürekli değerlendirme için önemli olduğu görülmüştür. Bu bakım planı örneği ile koruyucu ve önleyici stratejiler, doğrudan bakım, eğitim ve zaman içinde müdahalelere fırsat verebilmektedir. Hastalığın durumu ve hastanın gereksinimlerine göre öncelikler uygun şekilde belirlenerek değiştirilebilir. Yan etkilerin yönetimi, ilk tanı ve devam eden tedavi korkusuyla hastayı eğitmek ve desteklemek şarttır³⁶.

Tablo IV. Multiple miyelom RAM uyum alanlarına göre hemşirelik süreci

1. Fizyolojik uyum alanı

Davranışların değerlendirilmesi	Uyarıların değerlendirilmesi	Hemşirelik tanısı	Hedef belirlene	Hemşirelik girişimleri	Değerlendirme
	Fokal uyarıcı				
	Konkret uyarıcı				
Hastanın neoplastik infiltrasyon ve miyelom kemik hastalığına bağlı ağrı tanınması	Toraksal vertebra ve kostada kitle	Rezidüel uyarıcı	Hastanın ağrısının tedavi edilebileceği seviyeye düşürmek	Ağrı yönetimi anlatıldı Ağrıya yönelik dıygu ve düşüncelerini ifade edildi. Ağrı ile ilgili deneyimleri ve baş etme yöntemleri değerlendirildi ve eğitim verildi. Ağrısı sırasında aileden dikkatini farklı noktalara çekmesi istendi. Hekim istemi ile analjezik uygulandı. Sedasyon sağlayıcı ilaçların yan etkileri, konspasyon, mide bulantısı, kaşıntı, motor ve kognitif bozukluk açısından hasta ve ailesi bilgilendirildi.	Hastanın ağrısı VAS skoruna göre 4 olarak tespit edildi. Vertebral stabilizasyon işlemi girişimel radyolojide hatlaya yapılacak.
Kemoterapinin miyelosupresyon etkisi, kullanılan kemoterapinin sistemlerde inflamasyona neden olması, invaziv girişimler, lökosit sayısının düşüklüğü	immün sistem etkilenmesinden dolayı enfeksiyon kapma düşüncesi	Ağrı		Yaşam bulguları takip edildi. Her temastan önce ve sonra eller yıkandı. Yapılan uygulamalar sırasında aseptik teknik ilkelere uyuldu. Kemoterapi aldıgı hafta evde çiğ sebze ve meyve tüketmemesi, bütün yiyeceklerinin nötrojenik diyet (K dan zengin, sütlü yağ ve pişmiş gıdalar) olarak hazırlanması ve kapalı servis yapılması anlatıldı. Evde canlı çiçek ve hayvan olmasına gerektiği anlatıldı. Kalabalık ortamlara girmemesi ve ziyaretçi kısıtlaması anlatıldı. İdrar miktarı, rengi, idrar yaparken yanma ve yoğunluğu hakkında bilgi verildi. Enfeksiyon lokalize ve sistemik belirtiler anlatıldı. Enfeksiyon belirti ve bulguları (ateş, kızamık, akıntı, idrarın özellikleri, oksürük-dizme varlığı) öğretildi. Hastanın WBC, neutrofil, CRP laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastanın yemeklerden önce ve sonra, tuvalet kullanımından sonra elleri yıkaması teşvik edildi. Hastanın günlük oral ve IV olarak 3000 ml sıvı alması önerildi. Standart eğitim bakımı (Diş fırçalaması ve bikarbonatlı gargara) öğretildi. Hijyenle ilgili öz bakımı hakkında bilgi verildi.	Hastada enfeksiyon belirti bulguları olmadı ve telefonda geribildirim alındı.

Kemoterapiye bağlı myelosupresyon, hemoglobinin düşüklüğüne bağlı vücutta sağlanan oksijen desteğinde azalma	Multiple Miyelom	Ağrı, hareket etmede güçlük	Enerjisinde azalma düşüncesi	Yorgunluk	Yorgunluk, enerjinin korunmasını tanımlama ve yorgunluğun azalması	Yorgunluğa neden olan faktörler açıklandı. Hasta Piper Yorgunluk Ölçeği ile yorgunluk düzeyi değerlendirildi. Piper yorgunluk ölçeği puanı 6 dir. ECOG performans skalesi ile performans durumu ile yatakta geçirdiği zaman değerlendirildi. ECOG performans skalesi: 2 dir. Hastanın dikkatini başka yöne çekmek için yapmaktan hoşlandığı aktiviteler üzerine hayal kurması (doğa gezisi, en sevdiği şeyi yapma vs) önerildi. Fiziksel, psikolojik ve sosyal yetenekleri ile uyumlu aktiviteleri ve aktivitelerle yönelik hedefleri seçmesinde hastaya yardımcı olundu. Hastanın uyku kalitesi Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ) ile değerlendirildi. PUKÖ puanı 7 dir. Uyku örüntüsünü tanımlamak için uyku ortamındaki gürültü ve ışık düzeyleri, uyku süresi boyunca uyku ortamında meydana gelen değişiklikler ve uykunun kaç kez kesintiye uğradığı belirtildi. Hastanın uyku süresi boyunca ortamdaki ışıklar azaltılması gerektiği eşine söylendi. Eşine uyku periyodunun ilk 3-4 saatinde kesintisiz uykuyu sağlamak amacıyla gerekli özen gösterilmesi, kesintiler arası 90-110 dakikalık periyotlarla düzenlenmesi gerektiği ifade edildi.	Nütrisyonel Risk Taraması değerlendirilmesinde (NRS 2002) NRS Puan ≥ 3 : Beslenme riski mevcut Kilo: 80 Bvml: 30 kg/m ² Mukozit (Grade 0)
Yemek yiyemediği ve kusması olduğu ifadesi	Multiple Miyelom	Kemoterapinin semptomlarına ilişkin bilgi eksikliği	Daha önce beslenme bozukluğu deneyimi	Beden gereksiniminden az beslenme	Bulantı semptomlarını azaltarak dengeli beslenmesini sağlamak.	Günlük AÇT ve kilo takibi yapması öğretildi Besin alımı, kilo-boy oranı, kas tonüsü ve laboratuvar değerlerinin (serum albumin, hematokrit, hemoglobin vb.) izlendi. Hastanın beslenme alışkanlıkları değerlendirildi ve öğünleri izlenerek kayıt altına alındı Diyetisyene iş birliği yapılarak uygun diyet planlandı ve hastanın diyetle uyumu desteklendi. Yemeklerden önce ve sonra ağız bakımı önerildi. Hasta ve hasta yakınlarına dengeli beslenme ve sıvı alımı konusunda bilgilendirme yapıldı. Deninin turgoru izlendi: yetersiz sıvı almından dolayı yeterli düzeyde olmadığı saptandı. Oral kavite WHO' nün mukozit derecelendirme skalesi ile değerlendirildi Laboratuvar testleri gönderildi ve sonuçları izlendi. Hastaya bulantı ve kusmanın sıklığını ve yoğunluğunu ölçmek için Bulantı-Kusma Şiddetinin Derecelendirildi Bulantı ve kusmanın nedeni, riskleri, sıklığı ve süresi belirtildi (Gün içinde sürekli). Küçük öğünler halinde sık yemek ve az yağlı yemek gibi uygun diyet önerileri baharatlı, yağlı ve çok tuzlu yiyeceklerden kaçınması. Başlangıç, süre, zamanlama (süre tutma), kusma hacmi, sıklığı, ortam, ilişkili faktörler, ağrıyaştırıcı faktörler, tıbbi ve sosyal geçmişe dikkat ederek hastanın bulantı-kusma geçmişi değerlendirildi ve kaydedildi. Bulantı-kusma komplikasyonları (dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, yetersiz beslenme) izlendi. Laboratuvar biyokimyasına göre intravenöz sıvılar ve elektrolitler uygulanabileceği açıklandı. Akupresür, müzik terapisi, dikkat dağıtma gibi farmakolojik olmayan yöntemler anlatıldı. Dr istemine uygun anti-emetik ilaçlar, ilacın yan etkileri de göz önünde bulundurularak uygulandı. Granisetron antiemetik olarak atıyor. Hasta kustuktan sonra ağız bakımı önerildi. Hidrasyon durumu takip edilir (Mukoz membran kuruluğu, zayıf nabız, ortostatik kan basıncı).	NCI CTCAE bulantı kusma derecelendirme v4) (Grade 3) Hasta 3 gün sonra telefona aradı bulantısının azaldığını, az da olsa 3 öğünü yediğini ifade etti.

Multiple Miyelom ve Roy Adaptasyon Modeli

2. Benlik kavramı uyum alanı

Davranışların değerlendirilmesi	Uyarıların değerlendirilmesi	Hemşirelik tanısı	Hedef belirleme	Hemşirelik girişimleri	Değerlendirme
Alopesi olacağıni duyurması vücudunda değişiklikler, yitirmediği ifade etmesi	Fokal uyarı Kontaktüel uyarı Multiple Miyelom	Rezidüel uyarı Bireyin bedeniyile ilgili hastalık öncesi algı ve inançları			Hasta 2. küre gelişinde saçlarının dökülmesine başladığı için kazıttığını söyledi. Yaşamaya dair kısa ve uzun vadeli planlarından bahsetti.
	Kontaktüel uyarı Kemoterapi tedavisi	Bireyin bedeniyile ilgili hastalık öncesi algı ve inançları			Duyularını, kendisi hakkında hissettiklerini, kendine bakış açısını ifade etmesi için cesaretlendirildi. Hastalığı, tedavi ve seyri konusunda soru sorması beklendi. Olumsuz eleştiride bulunmaktan kaçınıldı. Güvenli bir çevre ve mahremiyet sağlandı. Empati yapabileceği hastalar ile görüşmesi sağlanabileceği ifade edildi. Hastaya tedavi sürecinde saç kaybı olacağı, tedaviden 4 hafta sonra yeniden çıkacağı açıklandı. Saç dökülmesine bağlı benlik kavramında bozulmaya karşı peruk, bone, eşarp vb önerilerde bulunarak rahatlatıldı. Yeni çıkan saçların yapı ve renk yönünden farklı olabileceği bildirildi. Saç boyası ve saç spreyi kullanılmaması anıldı. Kafa derisini sıcak ve soğuktan, güneş ışığından koruması gerektiği anlatıldı. Hasta ve ailesine, bu fiziksel değişikliği kabullenmesi konusunda destek sağlandı.
		Beden imgesinde bozulma			

3. Rol fonksiyon uyum alanı

Davranışların değerlendirilmesi	Uyarıların değerlendirilmesi	Hemşirelik tanısı	Hedef belirleme	Hemşirelik girişimleri	Değerlendirme
Eşinin sürekli yorgun ve hasta olduğu için kendisinin yanında yatmadığını, kendisine erkek arkadaş gibi davrandığını ifade etti	Fokal uyarı Multiple Miyelom	Rezidüel uyarı Bireyin cinselle ilgili algı ve inançları			Hasta 2. KÜR tedavi için gelişinde eşinin tedavi bitiminde tekrar yanında yatacağını ifade etti. Kadın ve eş olma rolünü sürdürebileceğine ilişkin olumlu düşünceleri olduğu görüldü.
	Kontaktüel uyarı Kemoterapi tedavisi	Bireyin cinselle ilgili algı ve inançları			Hastanın anlamlandırıldığı durumlar konuşuldu. Hasta korku ve endişelerini dile getirebilmesi için teşvik edildi. Hastanın rol performansıyla ilgili değişiklik konusundaki duygu ve düşüncelerini ifade etmesi sağlandı. Cinsellik hakkındaki düşünceleri, seksual kaygıları, beden imajı ve tedavinin etkisi hakkında açık ve duyarlı bir tartışma ortamı sağlandı. Yiyeceği ve enerji düzeyi izin verdiği zaman eş ile beraber olması konusunda cesaretlendirildi. Kadın olarak beden algısını konuşmaya cesaretlendirildi. Cinsel hayatı hakkında, cinsel iyilik hali ve cinsel davranışın içeriği ve doğası sistematiik olarak tanımlaması konusunda cesaretlendirildi. Kullanılan tedavilerin fiziksel sağlığı ve sekonder olarak cinsellik ve cinsel iyilik halini olumsuz yönde etkileyebileceği hakkında bilgi verildi. Eşlerle birlikte ele alındı, sevgi, anlayışla, atılma ve güvenlik kaybı birlikte tartışıldı. Hasta ve eş kemoterapi süreci, yan etkileri ve yan etkilerin cinselliğe etkisi hakkında bilgilendirildi. Özellikle hastanın eşine tedavi sonrası, F. A.'a rahatça sarılabileceği söylendi. Cinsel açıdan ilişkinin kötü olması yaşamın kalitesini de olumsuz etkileyebileceği eşlere anlatıldı.
		Cinsellik örüntüsünde etkisizlik			
		Hastanın sağlıklı cinsel yaşam sürdüremesini desteklemek			

4. Karşılıklı etkileşim uyum alanı

Davranışların değerlendirilmesi		Uyaranların değerlendirilmesi		Hemşirelik tanısı		Hedef belirleme		Hemşirelik girişimleri		Değerlendirme	
Fokal uyarıcı		Kontekstüel uyarıcı		Rezidüel uyarıcı		Sosyal çevresiyile etkili iletişim kurması		Hasta duygularını paylaşması için cesaretlendirildi. Sosyal iletişimin bozulmasına neden olan durumları tanımlaması istenir.		Yakın olduğu arkadaşlarıyla görünümlü konuşduğu ve olumlu ifadeler kullanarak değerlendirildi.	
Kemoterapi		Arkadaşların durumu anlamadıklarını düşünmesi		Yakınma		Sosyal etkileşimde bozulma		Çevresiyile ile sosyal etkileşimi başlatma yolları tartışıldı. Telefonla konuşma, görünümlü arama gibi yeni sosyal davranışlarının denenmesi için cesaretlendirildi.			
Köyde herkesin hasta ziyarefine gelmek istediği ancak kabul etmediği için küstüğünü söyledi. Ayrıca hiçbir insanın da özel günlerine gidemediği için iyileşince hiç arkadaşım kalmayacak dedi.											

Y. Karacan, ark.

Multiple miyelom karmaşık bir hastalıktır ve destekleyici bakım yaşam kalitesinin artırılması için önemlidir. Hastalık tedavi semptomlarının yönetimi, kemik hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, anemi, ağrı ve pıhtılaşma bozukluğu spesifik sorunlardır. Miyelomlu hastanın bakımı hemşirelik sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. Hematoloji ve onkoloji hemşirelerinin RAM kullanarak multiple miyelomlu hastanın tedavi ve yaşam kalitesi sonuçlarına olumlu katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu bildirimini olduğundan etik kurul onayına gerek yoktur. Hasta ve eşinden onam alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Hematoloji Bilim Dalı doktor ve hemşirelerine hastanın bakım yönetimine desteği için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;0(0):1-41. doi:10.3322/caac.21660
- Public Health Institution. 2013 - 2018 National Cancer Control Plan, T.C. Ministry of Health. Page 0-94.
- Konstantinidis TI, Spinthouri M, Ramoutsaki A, Marnelou A, Kritsotakis G, Govina O. Assessment of unmet supportive care needs in haematological cancer survivors. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(5):1487-1495. doi:10.31557/APJCP.2019.20.5.1487
- Boland EG, Boland JW, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Holistic needs assessment in advanced, intensively treated multiple myeloma patients. *Support Care Cancer.* 2014;22(10):2615-2620. doi:10.1007/s00520-014-2231-2
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590
- World Health Organisation. Global multiple myeloma statistics. International Agency for Research on Cancer. Published 2020. Accessed February 23, 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>
- Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10(94):1-10. doi:10.1038/s41408-020-00359-2
- Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. BCMA in multiple myeloma a promising key to therapy. *J Clin Med.* 2021;10(18):1-17. doi:10.3390/jcm10184088
- Aghae M, Ledzewicz U, Robbins M, Bezman N, Jay H, Moore H. European Journal of Pharmaceutical Sciences Determining optimal combination regimens for patients with multiple myeloma. *Eur J Pharm Sci.* 2023;187(June):106492. doi:10.1016/j.ejps.2023.106492
- Gallagher J, Larripa K, Renardy M, et al. Methods for

Multiple Miyelom ve Roy Adaptasyon Modeli

- determining key components in a mathematical model for tumor-immune dynamics in multiple myeloma. *J Theor Biol.* 2018;438(7):31-46.
11. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986-993. doi:10.1200/JCO.2010.31.6844
 12. NCCN. NCCN Guidelines Version 4.2022 Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Published 2021. www.nccn.org/patients
 13. Zeng L, Huang H, Liu Y, et al. The core symptom in multiple myeloma patients undergoing chemotherapy: a network analysis. *Support Care Cancer.* 2023;31(5):297. doi:10.1007/s00520-023-07759-7
 14. Nielsen LK, Larsen RF, Jarlbæk L, Möller S, Jespersen E. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma participating in a multidisciplinary rehabilitation program. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2311-2323. doi:10.1007/s00277-020-04356-0
 15. Ovayolu O, Ovayolu N, Aytac S, Serçe S, Sevinc A. Pain in cancer patients: pain assessment by patients and family caregivers and problems experienced by caregivers. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1857-1864. doi:10.1007/s00520-014-2540-5
 16. Bertolotti P, Colson K, Bilotti E, Curran K, Doss D, Faiman B. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(30):9-12. doi:10.1188/08.CJON.S1.9-12.
 17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 18. Jones & Bartlett Learning L. The Roy Adaption Model: Sister Callista Roy. In: *Nursing Theories: A Framework for Professional Practice*. Jones-Bartlett Learning, LLC; 1991:127-142. http://samples.jbpub.com/9781449626013/72376_ch10_masters.pdf
 19. Maryati I, S S, Mamuroh L. the Application of "Roy Adaptation" theory model in women with early stage of cervical cancer: a study case. *J Matern Care Reprod Heal.* 2018;1(2):386-397. doi:10.36780/jmcrh.v1i2.47
 20. Jennings KM. The Roy adaptation model: A theoretical framework for nurses providing care to individuals with anorexia nervosa. *Adv Nurs Sci.* 2017;40(4):370-383. doi:10.1097/ANS.000000000000175
 21. Ursavaş FE, Karayurt Ö, İşeri Ö. Nursing approach based on Roy Adaptation Model in a patient undergoing breast conserving surgery for breast cancer. *J Breast Heal.* 2014;10:134-140.
 22. Akyol E, İbrahimoğlu Ö. Kalp Nakli Olan Hastanın Roy Adaptasyon Modeli'ne göre hemşirelik bakımı. *J Cardiovasc Nurs.* 2020;11(26):140-148. doi:10.5543/khd.2020.21043
 23. Roy C. Extending the roy adaptation model to meet changing global needs. *Nurs Sci Q.* 2011;24(4):345-351. doi:10.1177/0894318411419210
 24. Ramini SK, Brown R, Buckner EB. Embracing changes: adaptation by adolescents with cancer. *Pediatr Nurs.* 2008;34(1):72-79.
 25. Hannon-Engel SL. Knowledge Development: The Roy Adaptation Model and Bulimia nervosa. *Nurs Sci Q.* 2008;21(2):126-132. doi:10.1177/0894318408315015
 26. Yıldız E, Karagözoğlu Ş. Lenfoma tanısı alan yetişkin bireyin roy adaptasyon modeline göre hemşirelik bakımı. *J Heal Sci.* 2015;90(312):0-2.
 27. Menekli T, Çil Eyi S. Use of Roy Adaptation model in nursing care of a case obesity. *Florence Nightingale Hemşirelik Derg.* 2017;25(3):237-246. doi:10.17672/fijn.343263
 28. Bakı Şimşek A, Dicle A. Nursing model and care: evaluation with the Roy Adaptation Model of patients with primary brain tumor. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Derg.* 2015;12(3):224-232. doi:10.5222/head.2015.224
 29. Özkaraman A, Özer S, Balcı Alpaslan G. Romatoid artritli bir vakanın hemşirelik bakımında Roy Adaptasyon Modelinin kullanımı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2012;1(3):138-152. <https://dergipark.org.tr/pub/gumussagbil/98959>
 30. Wilkinson JM, Barcus L. *Pearson Hemşirelik Tanıları El Kitabı: NANDA-I Tanılar, NIC Girişimleri, NOC Çıktıları*. 11th ed. (Kapucu S, Akyar I, Korkmaz F, eds.). Pelikan Yayınevi; 2018.
 31. Fawcett J. *Contemporary nursing knowledge analysis and evolution of nursing models and theories*. 2th ed. Philadelphia: Fa Davis Company; 2005.
 32. Longacre ML, Weber-Raley L, Kent EE. Cancer caregiving while employed: caregiving roles, employment adjustments, employer assistance, and preferences for support. <https://doi.org/10.1007/s13187-019-01674-4>. *J Cancer Educ.* Published online 2019. doi:10.1007/s13187-019-01674-4
 33. Kiyancicek Z, Caydam DO. Spiritual needs and practices among family caregivers of patients with cancer. *Acta Paul Enferm.* 2017;30(6):628-634.
 34. Huang MF, Huang WH, Su YC, et al. Coping Strategy and Caregiver Burden among Caregivers of Patients with Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(7):694-698. doi:10.1177/1533317513494446
 35. Ovayolu Ö, Ovayolu N. Multipl miyelom tanısı alan geriatrik hastalarda ağrı ve yönetimi pain and its management in geriatric patients diagnosed with multiple myeloma. *J Hacettepe Univ Fac Nurs.* 2018;5(3):260-267. <https://orcid.org/0000-0002-7335-4032>
 36. Lennan E, Roe H. Role of nurses in the assessment and management of chemotherapy-related side effects in cancer patients. *Nurs Res Rev.* 2014;4:103-115. doi:10.2147/nrr.s41845

OLGU BİLDİRİMİ

İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz Vakası: Olgu Sunumu

Cem AÇAR, Aylin BABALIK

T.C.S.B Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Tüberküloz basilinin inhalasyonu, immün yanıtın uyarılmasıyla etkenin temizlenmesi ya da primer enfeksiyon oluşumu ile sonuçlanır. Primer tüberküloz enfeksiyonu, olguların %95'inde sessiz seyrederek ve latent döneme girer. Olguların %5'inde ise primer tüberküloz hastalığına neden olur. Bu evrede mikobakteriler hematogen, lenfojen yol ile çevre dokulara ve akciğer dışı organlara yerleşebilir. Akciğer dışındaki odaklarda reaktivasyon olursa ekstrapulmoner tüberküloz ortaya çıkmaktadır. Ürogenital tüberküloz (ÜG-TB); plevral tüberküloz ve periferik lenfadenopati den sonra en sık karşılaşılan ekstrapulmoner tüberküloz şeklidir. Böbrekler genellikle basilin akciğerden hematogen yol ile yayılması sonucu enfekte olmaktadır. Akciğer röntgenogramında, ÜG-TB vakalarının yaklaşık yarısında spesifik bulgu izlenmemektedir. Tedavi edilmemiş olgular renal parankim hasarı ve obstrüktif nefropati ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Bu olgumuzda ürogenital tüberküloz tanısı almış hastada bir ilaç yan etkisi olarak gelişen hipersensitivite reaksiyonu ve bunun yönetiminden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ürogenital tüberküloz. Ekstrapulmoner tüberküloz. İlaç yan etkisi.

Case Report: Management of Adverse Drug Reaction in Patient with Urogenital Tuberculosis

ABSTRACT

Inhalation of tuberculosis bacillus triggers immune response and as a result it causes elimination of the causative agent or it may end up with the manifestation of primary infection. In most of the cases, %95 of primary tuberculosis infection results in containment and enters the latent period whereas around %5 of the cases result progressive primary tuberculosis, at this stage mycobacterium may spread to adjacent and extrapulmonary tissues via hematogenous and lymphatic spread. If reactivation occurs in foci out of lungs, then extrapulmonary tuberculosis arises. Urogenital tuberculosis (UG-TB) is the third most common site of extrapulmonary tuberculosis following pleural tuberculosis and peripheral lymphadenopathy. Kidneys are usually infected via hematogenous spread of the bacillus from the lungs. Chest radiograph reveals no specific findings in almost half of the UG-TB cases. Untreated disease may result renal parenchyma damage and obstructive nephropathy and as a result end-stage renal disease occurs. In this case it is mentioned about hypersensitivity drug reaction that occurred in patient with the diagnosis of urogenital tuberculosis.

Keywords: Urogenital tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis. Adverse drug reaction.

Tüberküloz (TB), dünya genelinde ölümün en sık 10.nedenini oluşturmaktadır ve enfeksiyöz sebepler arasında ise 2007'den itibaren en sık ölüm nedenidir.¹ *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* ve *M.africanum* (Batı ve Doğu Afrika'da görülür) basilleri dünya genelinde TB enfeksiyonlarının yaklaşık %98'ine neden olarak insanda görülen en sık TB etkenlerini

oluşturur.² İnsandan insana bulaş en sık; *Mtb* içeren damlacıkların inhalasyonu ile olur, her bir damlacığın içinde 1-3 arası basil bulunabilmektedir.³

Tüberküloz basilinin inhalasyonu; immün yanıtın uyarılmasıyla etkenin temizlenmesi ya da primer enfeksiyon oluşumu ile sonuçlanır.

Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından nonspesifik olarak fagosite edilmektedir. Fagosite edilen basiller, yok edilemezlerse makrofajın içinde çoğalırlar. Makrofajların parçalanması ile basiller etrafa saçılır. Aktive makrofajlar, epitelioid histiositler, Langerhans dev hücreleri ve lenfositlerden oluşan, santral kazeöz nekroz içeren tüberkül oluşumu meydana gelir.⁴ Tüberküloz basili bu kazeöz odak içinde yaşayabilir ancak çoğalamaz. Enfeksiyonun seyri basilin sayısı, virulansı ve bireyin bağışıklığı ile ilişkilidir. Primer tüberküloz enfeksiyonu, olguların %95'inde sessiz seyrederek ve latent döneme girer.

Geliş Tarihi: 13.Mart.2023

Kabul Tarihi: 23.Ağustos.2023

Dr. Cem AÇAR

T.C.S.B Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,
İstanbul.

Tel: 0534 627 51 64

E-posta: cemacar.c@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Cem AÇAR: 0000-0001-8417-0194

Aylin BABALIK: 0000-0002-4872-1558

Olguların %5'inde ise primer tüberküloz hastalığına neden olur.⁵ Bu evrede mikobakteriler hematogen, lenfogen yol ile çevre dokulara ve akciğer dışı organlara yerleşebilir. Akciğer dışındaki odaklarda reaktivasyon olursa ekstrapulmoner tüberküloz ortaya çıkmaktadır.²

Akciğer dışı tüberküloz, ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür, yetişkin grubunda kadınlarda daha sık görülmektedir.⁶ Semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıklıkla semptomsuzdur. Ürogenital tüberküloz (ÜG-TB); plevral tüberküloz ve periferik lenfadenopati sonrası en sık karşılaşılan ekstrapulmoner tüberküloz şeklidir.⁷ ÜG-TB herhangi yaş grubunda görülebilmekle birlikte uzun latent periyodu sebebiyle sıklıkla 30-50 yaş arası bireylerde görülür.⁸ Hastalığın seyri, erken dönemlerde çoğunlukla asemptomatik olabilir. Dizüri, sık idrara çıkma ve acil idrar yapma isteği renal ve mesane TB'de görülen sık bulgulardır. Alt üriner sistem tutulumunda semptomlar çoğunlukla akut bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarını taklit eder. Bu vakalarda idrar tahlilinde steril piyüri, makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir.⁹ ÜG-TB tutulumları arasında renal TB en sık teşhis edilen klinik formudur. Böbrekler genellikle basilin akciğerden hematogen yol ile yayılması sonucu enfekte olmaktadır.¹⁰ Akciğer röntgenogramı ÜG-TB vakalarının yalnızca yaklaşık %7'sinde parankimal infiltrasyon ve kaviter lezyon içermekte olup, vakaların yarısında spesifik bulgu izlenmemektedir.¹¹

Granümatöz inflamasyon; kronik tübülointerstisyel nefrit, papiller nekroz ve fibrozise neden olabilir. Tedavi edilmemiş olgular renal parankim hasarı ve obstrüktif nefropati ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilir.¹² Renal TB'ye ikincil olarak, üriner yol ile ureter ve mesane tutulumu görülmektedir.² Renal TB hastalarının yaklaşık yarısında ureter tutulumu, %20 kadarında ise mesane tutulumu saptanmıştır.¹³

Kesin tanısı idrarda basilin gösterilmesi ile konulmaktadır. Direkt yaymalar sıklıkla negatiftir. Tanıda idrar kültürü, en az 3 erken sabah idrarı gönderilir. Tedavide kısa süreli, standart ilaç rejimi olan birinci kuşak anti-TB ilaçları kullanılır, tedavi sırasında birtakım yan etkiler görülebilir; bu yan etkilerden biri hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları deri döküntüsü ve ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler veya papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Hipersensitivite gelişen bir hastaya daha fazla bir dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilir. İlaçlar kesilerek hastane koşullarında sorumlu ilaç deri testleri ile ya da ilaç denemeleri ile belirlenir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır.⁶

Bu olgumuzda ürogenital tüberküloz tanısı almış hastada bir ilaç yan etkisi olarak gelişen hipersensitivite reaksiyonu ve bunun yönetiminden bahsedilmiştir.

Olgu Sunumu

Bilinen hipotiroidi, Alzheimer tanıları olan 92 yaşında kadın hasta halsizlik şikayeti ile başvurduğu hastanede kreatinin yüksekliği izlenmesi üzerine ileri tetkik edilmiş, idrar ARB örneği negatif sonuçlanmış ve idrar mikobakteri kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi saptanmıştır. Kültürde *M.tuberculosis* üremesi olması üzerine verem savaş dispanseri üzerinden tüberküloz tedavisi hastanın kilosuna uygun olarak Isoniyazid (H) 300 mg tablet (tb), Rifampisin(R) 600 mg tb, Pirazinamid (Z) 1500 mg tb, Etambutol (E) 1500 mg tb rejimini içeren birinci kuşak anti-TB ilaçları başlanılmış, tedavinin 25.gününde ekstremiteler ve gövdede kaşıntılı kabarık lezyonlar gelişmesi üzerine hasta, tüberküloz tedavisi kesilerek tarafımıza yönlendirilmiştir. İlaç reaksiyonu tanısı ile takip ve tedavi düzenlenmesi amacıyla tüberküloz servisine interne edilen hastadan postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) istendi, parankimde bilateral nonspesifik lineer bant görünümü izlendi (Şekil 1). Alerji immünoloji bölümüne konsülte edilen hastaya antihistaminik tedavi ile izlem sonrası ilaç desensitizasyonu (duyarsızlaştırma) önerildi.



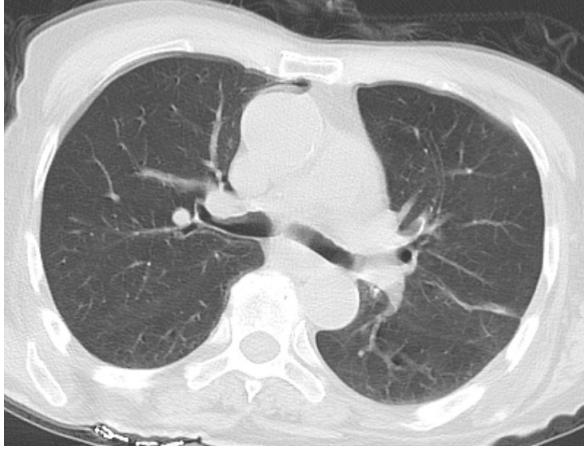
Şekil 1.

PAAG'de sol hilus hafif belirgin, parankimde bilateral nonspesifik lineer bant görünümü mevcut ve hiatal herni görünümü izlendi.

5 gün ilaçsız izlem sonrası alerji immünoloji bölümü tarafından sırası ile Isoniyazid, Rifampisin ile graded challenge (aşamalı ilaç yükleme) uygulama, sonrasında Etambutol ile desensitizasyon ve Pirazinamid ile graded challenge uygulama yapılan hastada ilaç reaksiyonu izlenmemesi üzerine tedavi rejimi HRZE olarak devam edildi. Olgu ayaktan

İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz

izleme alındı, takibinde akciğer parankiminde nonspesifik fibroatektatik bant görünümü dışında patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 2).



Şekil 2.
Toraks bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde nonspesifik fibroatektatik bant görünümleri izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Ürogenital tüberküloz, hastalığın erken dönemlerinde spesifik olmayan semptomlar vermesi sebebi ile ayırıcı tanıda ihmal edilen bir klinik formdur. Tanı ve tedavideki gecikmeler hastalığın ilerlemesine neden olur ve böbrek yetmezliği tablosu ile sonuçlanabilir. ÜG-TB tanısı sonrası başlanılan standart tedavi rejimlerine (birinci kuşak anti-TB ilaçları) karşı hastalarda gelişen, vücutta kaşıntı ve döküntülerle seyreden hipersensitivite reaksiyonları, tedaviye olan uyumu azaltarak iyileşmeyi engeller ve komplikasyonların oluşumuna zemin hazırlar. Bu tür reaksiyon durumlarında hastaların alerji kliniği olan bir merkeze yönlendirilmesi gerekmektedir.

Bai G. ve arkadaşlarının 2015 yılında 224 ekstrapulmoner tüberküloz vakası üzerinde yaptığı çalışmada en sık gelişen ilaç yan etki gastrit olarak saptanmış bunu takiben anoreksia ve üçüncü sıklıkta deri reaksiyonları izlenmiştir. Yan etkilerin çoğunluğu %43 oranında ilk haftada, %38 oranında ikinci haftada ve %9.5 olarak üçüncü haftada meydana gelmiştir. Yan etki ciddiyetinin değerlendirilmesinde modifiye Hartwig-Siegel ölçeği kullanılmış ve bu ölçekte hafif, orta ve ciddi yan etkiler olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada; hastalarda %58 hafif, %42 orta yan etkiler saptanmıştır. İlaç yan etkisi gelişerek tedavi devam edilen %87 vakada komplikasyon gelişmemiştir. Ciddi yan etkiler dışındaki olgularda antihistaminik, antiemetik, analjezik, topikal steroid gibi semptomatik tedaviler önerilmekteyken ciddi yan etkilerde ilişkili ilacın kesilmesi önerilmektedir.¹⁴

W. C. Tan ve arkadaşlarının Ocak 2004-Aralık 2005 arasında Penang Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisi

hastaları üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada aktif TB tedavisi alan 820 hastanın 47'sinde kütanöz ilaç yan etkisi geliştiği saptanmış, gelişen lezyonların %72 oranında olarak çoğunluğu morbiliform döküntü olarak saptanmış, bunu takiben eritema multiforme ve üçüncü sıklıkta ürtiker izlenmiştir. Bu hastaların %70 kadarı ayaktan takip edilirken %29.7'sinde servis yatışı gerekmiştir. Vakaların çoğunluğunda vücut yüzey alanı tutulumuna göre %10 altında tutulum göstererek hafif tutulum saptanmıştır. Fasial ödem, ağrı, palpabl purpura, deri nekrozu gibi bulgular ile seyreden yaygın eritematöz döküntülerin görülüşü ciddi kütanöz ilaç yan etki olgularında hastane yatışı ile yakın gözlem gerektirmektedir. Çalışmada Pirazinamid en sık suçlanan ajan olarak saptanmıştır.¹⁵

Yoshihiro Kobashi ve arkadaşlarının çalışmasında Chugoku-Shikoku Mikobakteriyal Hastalık Komisyonu üyesi hastanelerde Ocak 1999-Aralık 2009 tarihleri arasında 46 hastanın TB tedavisinde kullanılan izoniyazid ve rifampisin için desensitizasyon tedavisi aldığı saptanmış, bunlardan 23 vakanın ilaç ilişkili deri döküntüsü olduğu görülmüştür.¹⁶

Hipersensitivite reaksiyonuna neden olan ilgili anti-TB ilacının saptanmasına yönelik ise immünolojik yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları; yama testi, intradermal testler, oral provokasyon testi ve lenfosit transformasyon testidir. Ancak sorumlu ilacın saptanması ve desensitizasyon başarısızlığını inceleyen bir çalışmada, birden fazla immünolojik testte ciddi reaksiyon gösteren ilaçlar ile desensitizasyon başarısızlığı arasında korelasyon bulunamamıştır.¹⁷

Akciğer dışı tüberküloz ile ilgili klinik farkındalık oluşması ve ilaç yan etkilerinin yönetimi konusunda bilgi sahibi olunması, hastalığın yol açacağı komplikasyonların engellenmesinde önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. "Global tuberculosis report 2018. 2018." *Geneva: World Health Organization* (2019).
2. Muneer, Asif, et al. "Urogenital tuberculosis—epidemiology, pathogenesis and clinical features." *Nature Reviews Urology* 16.10 (2019): 573-598.
3. Yaman, Mustafa. "TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ." *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu* (1999): 15-20.
4. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *CMAJ*. 1999;160(11):1597-1603
5. Furin, J., Cox, H. & Pai, M. Tuberculosis. *Lancet* 393, 1642–1656 (2019).
6. Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2019.
7. Sandgren, A., V. Hollo, and M. J. Van Der Werf. "Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European economic area, 2002 to 2011." *Eurosurveillance* 18.12 (2013): 20431.

8. Toccaceli, S., et al. "Renal tuberculosis: a case report." *Il Giornale di Chirurgia* 36.2 (2015): 76.
9. Büyükalpelli, Recep, and S. Yıldız. "Genitoüriner sistem tüberkülozu." *OMÜ Tıp Derg* 1996; 13: 327-32 (1996).
10. Amaya-Tapia, Gerardo, and Guadalupe Aguirre-Avalos. "Urinary Tract Tuberculosis." *Tuberculosis*. IntechOpen, 2018.
11. Kollins, Stephen A., et al. "Roentgenographic findings in urinary tract tuberculosis: a 10 year review." *American Journal of Roentgenology* 121.3 (1974): 487-499.
12. de Oliveira, Jobson Lopes, Geraldo Bezerra da Silva Junior, and Elizabeth De Francesco Daher. "Tuberculosis-associated chronic kidney disease." *The American journal of tropical medicine and hygiene* 84.6 (2011): 843-844.
13. Garcia-Rodriguez, J. A., et al. "Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases." *Clinical infectious diseases* 18.4 (1994): 557-561.
14. Priyadarshini Bai, G. "A study of adverse drug reactions among pulmonary tuberculosis patients treated under dots in a tertiary care hospital." *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 6.4 (2017): 779.
15. Tan, W. C., et al. "Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs." *Medical Journal of Malaysia* 62.2 (2007): 143.
16. Kobashi, Yoshihiro, et al. "Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs." *Internal Medicine* 49.21 (2010): 2297-2301.
17. Ban, Ga-Young, et al. "Efficacy and tolerability of desensitization in the treatment of delayed drug hypersensitivities to anti-tuberculosis medications." *Respiratory Medicine* 147 (2019): 44-50.

OLGU BİLDİRİMİ

Amfizematöz Piyelonefrit: Olgu Sunumu

Orçun Burak KARADAĞ, Mehmet ALTAN, Nihat KARAKOYUNLU,
Alihan KOKURCAN, Adem SANCI, Ahmet Emin DOĞAN

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara.

ÖZET

Amfizematöz piyelonefrit, bağımsızlığı baskılanmış (çoğunlukla diyabetik hastalarda) ve üriner obstrüksiyonu olan hastalarda gelişen, hayatı tehdit eden, çok yüksek oranda böbrek kaybı ve mortalite ile ilişkili nekrotizan tipte ciddi bir piyelonefrittir. Yazımızda, kliniğimizde öncelikle konservatif yöntemler ile tedavi edilen fakat sonrasında nefrektomi yapılan amfizematöz piyelonefrit hastasının klinik detaylarını, izlenen tedavi sürecini ve sürecin sonuçlarını sunmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Böbrek. Piyelonefrit. Amfizematöz piyelonefrit. Nefrektomi. Apse. Drenaj.

Emphysematous Pyelonephritis: Case Report

ABSTRACT

Emphysematous pyelonephritis is a serious pyelonephritis of a necrotizing type associated with life-threatening, very high renal loss and mortality, which is developed in immunocompromised (mostly diabetic patients) and patients with urinary obstruction. In our case, we aimed to present the clinical details of the amfizematöz piyelonefrit patient, who was treated primarily with conservative methods in our clinic but then nephrectomy, the treatment process followed and the results of the process.

Keywords: Kidney. Pyelonephritis. Amphysematous pyelonephritis. Nephrectomy. Abscess. Drainage.

Amfizematöz piyelonefrit (APN), özellikle yetişkin kadınları etkileyen, nadir görülen, %40 ila %90 arasında değişen ölüm oranları bildirilen, böbrek parankimi ve çevre dokuların akut nekrotizan bir enfeksiyonudur¹. Gaz, gram-negatif bakteriler tarafından glikoz metabolizmasından üretilir². Gaz oluşturan organizmalar arasında APN'ye en yaygın olarak *Escherichia coli*, neden olmaktadır, buna ek olarak *Klebsiella*, *Clostridium*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, ve *Amoeba* türleri de etkenler arasındadır⁸. Gaz, böbrek parankiminde, toplayıcı

sistemde veya perinefrik yağda bulunabilir³. Prezantasyon genel olarak dizüri, ateş, mide bulantısı, kusma, ağrı şiddetli vakalarda bilinç bozukluğu şeklindedir¹.

Amfizematöz piyelonefrite yaklaşım; ilaç tedavisi ve perkütan drenaj gibi konservatif tedavilerden nefrektomiye varan agresif tedavi yöntemlerini içermektedir³. Bu yazımızda gürültülü bir klinik ile başvuran hastamıza uygulanan tedavi sürecini radyolojik ve klinik bulguları ile ele aldık.

Geliş Tarihi: 28.Haziran.2023

Kabul Tarihi: 29.Ağustos.2023

Dr. Orçun Burak KARADAĞ
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği,
Varlık Mah. Halil Sezai Erkut Cad. No:5
Yenimahalle
Ankara
Tel: 0539 940 52 20
E-posta: dr.orcunburakkaradag@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Orçun Burak KARADAĞ: 0000-0002-4073-8283
Mehmet ALTAN: 0000-0002-0504-3988
Nihat KARAKOYUNLU: 0000-0002-6680-9860
Alihan KOKURCAN: 0000-0003-3486-108X
Adem SANCI: 0000-0003-2229-8234
Ahmet Emin DOĞAN: 0000-0002-0670-3044

Olgu

Yirmi dört yaşında kadın hasta, polikliniğimize, şiddetli sol yan ağrısı, bulantı ve sol lomber bölgede şişlik sebebiyle başvurdu. Özgeçmişinde anemi dışında ek hastalığı bulunmayan hastanın 6 yıl önce 2 kere sol Retrograd İntrarenal Cerrahi (RİC) öyküsü mevcuttu. Kullandığı herhangi bir ilaç bulunmamaktaydı.

Hastanın bize başvurusundan yaklaşık 4 ay önce şiddetli olmayan aralıklı sol yan ağrısı şikayetleri başlamış. Birkaç kez ağrı sebebiyle dış merkeze başvurusu olmuş konservatif tedavi önerilmiş. Muayenesinde sol lomber bölgede fluktasyon ve krepitasyon alınmaktaydı. Yapılan tetkiklerde hemoglobin düzeyi 7.9 g/dL beyaz küre sayısı

23000/UL, üre 42,8 mg/dL kreatin 1,42 mg/dL CRP seviyesi >392 mg/L prokalsitonin düzeyi 59.6 Ug/L olarak ölçülürken tam idrar tetkikinde piyüri saptandı. Çekilen abdominopelvik kontrastsız bilgisayarlı tomografisinde (BT); sol böbreğin inferior kesimde dış konturu silinmiş olup bu düzeyin komşuluğunda iliopsoas kası ve abdomen posterolateral duvarını belirgin invaze eden, kas planlarını silen, cilt altı yağlı planları dolduran, yaklaşık boyutu 170x90 mm olan sınırları düzensiz içerisinde hava dansiteleri izlenen yoğun içerikli, kısmen loküle sıvı koleksiyonları mevcuttu. Sıvı koleksiyonu inferiorda iliak kemik dış lateral kesime ve gluteal bölge cilt altına kadar uzanmakta olup gluteal kas planları superiorda silinmişti ve sol böbrek orta polde yaklaşık 10 mm'lik böbrek taşı mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1.

Yukarıdaki panelde hastanın ilk yatışındaki BT görüntülemesi, aşağıdaki panelde hastanın taburcu edilmeden önceki BT görüntülemesi izlenmekte. (Böbrek superiorunda drenaj kateteri görülmektedir).

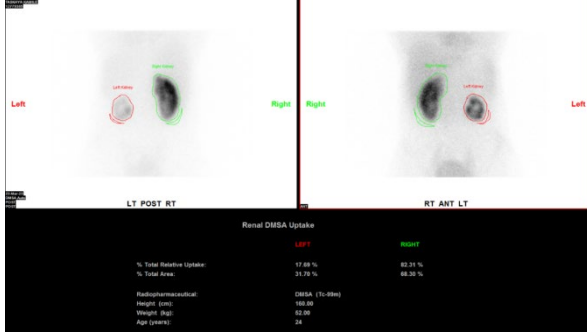
Hastanın kliniği ve laboratuvar sonuçları göz önüne alınarak hastaya APN tanısı koyuldu ve hasta kliniğe yatırıldı. Hastaya cilt altı perkütan drenaj kateteri yerleştirildi. İlk aspiratta pürülan özellikle 500 cc mayi boşaltıldı ve örnekleme yapıldı. İdrar kültürü çalışıldı. Hasta enfeksiyon hastalıklarına danışılarak APN tanısına yönelik 3 x 4.5g intravenöz piperasilin tazobaktam ve sıvı resüsitasyonuna başlandı. İlk gün takibinde perkütan drenaj kateterinden 600 cc daha pürülan vasıfta mayi geleni oldu. Hastaya nefrostomi takılması planlandı; fakat cilt altı dokulardaki yaygın hava ekoları nedeniyle böbrek görüntülenemediği için takılmadı. Hastanın gönderilen aspirat kültürü ve

idrar kültüründe *Escherichia coli* üredi. Mevcut antibiyotik tedavisine devam edildi. Laboratuvar bulguları ve kliniği gerileyen hastaya 10 gün sonra kontrastlı BT ile kontrol görüntüleme yapıldı. Çekilen kontrastlı BTde; Sol böbrek üst polde içerisinde hava-sıvı dansiteleri içeren kalın duvarlı kistik alan ve komşuluğunda böbrek korteks medulla düzeyinde üst ve orta kesimlerde kistik dilatasyon gösteren kaliksler ve kalın septasyonlar gösteren kistik alanlar mevcuttu. Duvarlarında belirgin kontrast tutulumu vardı ve toplam boyutu 70x46mm şeklindeydi. Bu düzeyde perirenal yağlı planlar kirliydi. Böbrek orta kesimde yaklaşık 10 mm boyutunda taş mevcuttu. Sol böbrek posterior pararenal yağlı planlar kirli olup sıvama tarzı serbest sıvı vardı. Komşuluğundaki sol dorsal lomber bölge kas planları heterojen olup lokal hava dansiteleri kas planları arasında sıvı dansiteleri mevcuttu. Hastanın kateter lojundaki koleksiyonun tama yakın drene olması nedeniyle mevcut kateter çıkartılarak sol böbrek üst pol düzeyindeki içerisinde hava dansiteleri bulunan dilate kaliksiyel yapıya drenaj kateteri yerleştirildi. Hastanın tedavi ve takiplerine devam edildi.

Hastaya son görüntülemesinin üzerinden 9 gün sonra kontrastlı BT ile kontrol görüntüleme yapıldı; sol böbrekte kistik dilatasyon gösteren kaliksiyel yapılar ve üst polde abdomen dorsal lomber bölgeden uzanan drenaj kateteri izlendi. Üst polde bahsedilen abse formasyonunun boyutu belirgin şekilde azalmıştı. Sol böbrek perirenal-posterior pararenal yağlı planlar kirli olup sıvama tarzı serbest sıvı izlendi. Komşuluğundaki sol dorsal lomber bölge kas planları heterojen olup lokal hava dansiteleri kas planları arasında seviye veren sıvı dansiteleri mevcuttu (Şekil 2). Hastanın takiplerinde beyaz küre sayısının 3400/UL'e, CRP düzeyi 10 mg/L ve prokalsitonin düzeyi 0,46 Ug/L kadar geriledi. Kreatinin ve kan üre düzeyleri normal olarak saptandı. Hastanın yatışı boyunca takiplerinde hiç ateşi olmadı. Takibinde drenaj kateterinden geleni olmamasıyla birlikte hasta poliklinikte tekrar değerlendirilmek üzere sol RIRS planı yapılarak sağ ve sağlıklı bir şekilde taburcu edildi. Taburculuğunun ardından 10 gün sonra kontrole gelen hastanın drenaj kateterinden geleni olmaması ve drene edilecek koleksiyon alanı kalmamasından dolayı perkütan drenaj kateteri çekildi. Hastaya yaklaşık 1 ay sonra obstrüksiyondan şüphelenilen taşı endoskopik yolla fragmente etmek için RİC yapıldı. Ancak fleksible renoskop ile böbreğe girildiğinde pelvikalisiyel yapıların muhtemel geçirilmiş piyelonefrite sekonder olarak ileri derecede fibrotik ve düzensiz olduğu görüldü ve taşa rastlanmadı. Hastanın böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere DMSA (Dimerkaptosüksinik asit) sintigrafi çektilirdi. Sol böbreğin normale göre küçük boyutlu ve deforme görünümde olduğu izlendi. Böbreğin lateral kortikal sınırları düzensiz ve birkaç alanda kortikal sınırların hipoaktif defektif olduğu

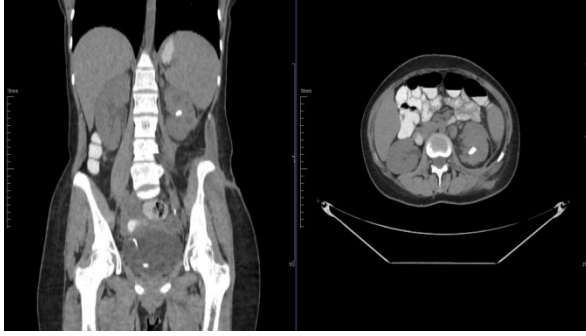
Amfizematöz Piyelonefrit

görüldü, DMSA uptake oranı %17.6 olarak ölçüldü (Şekil 2).



Şekil 2.
DMSA Sintigrafi görüntüsü

Bu sonuç ve mevcut böbrekteki piyelonefritin rekürrens ihtimali göz önünde bulundurularak hastaya sol nefrektomi kararı verildi. Nefrektomi öncesi tekrar BT görüntülemesi yapıldı (Şekil 3). Hastaya sol nefrektomi yapıldı (Şekil 4). Sağ ve sağlıklı olarak hasta taburcu edildi.



Şekil 3.
Nefrektomi öncesi son BT görüntülemesi



Şekil 4.
Spesmen. Sol böbrek.

Tartışma

Amfizematöz piyelonefrit ilk olarak 1898'de Kelly ve MacCallum tarafından rapor edildi ve gaz biriktirme özelliklerinden dolayı 60 yıldan uzun bir süre sonra Schultz ve Klorfein tarafından adlandırıldı³. Görüntülemeye dayalı bir sınıflandırma sistemi ilk olarak 1996'da Wan ve arkadaşları (ark.) tarafından tanımlanmıştır. Wan ve ark. APN hastalarını BT bulgularına dayalı olarak iki gruba ayırdılar; sınıf I, sıvı koleksiyonu olmaksızın gaz varlığı ile birlikte parankimal yıkımı ifade eder. Sınıf II ise gaz varlığı ile birlikte renal ve/veya perirenal sıvı koleksiyonu olmasıdır. Sınıf 1, daha kötü bir prognoz ve %70'lik bir mortalite ile ilişkilidir. (sınıf 2'deki %20'lik mortaliteye karşı). Daha sonra, Huang ve ark. 2000 yılında BT taramasına dayalı olarak APN 4 sınıfa ayırmışlardır. Ayrıca bu sınıflandırma hastanın yönetimi için gerekli olan bir prognostik sınıflandırma da sağlamıştır. Sınıf 1'de gaz sadece toplayıcı sisteminde bulunur, sınıf 2'de gaz böbrek parankiminde bulunur ve ekstrarenal alana yayılmaz. Sınıf 3A'da perinefrik bölgede gaz ve/veya apse mevcuttur, sınıf 3B'de pararenal boşlukta gaz veya apse bulunurken, sınıf 4'te APN iki taraflıdır veya hasta soliter böbrektir. 4 sınıf arasında klinik özelliklerde anlamlı farklar kaydedilmemesine rağmen, mortalite giderek artar ve sınıf 4 en kötüsüdür^{1,3}.

Amfizematöz piyelonefrit, gaz oluşturan üropatojenlerle oluşan akut nekrotizan parankimal ve perirenal enfeksiyon ile karakterize ürolojik acildir. APN için en yaygın risk faktörleri diyabet (%75-96), obstrüktif üropati (%29-49) ve hipertansiyonu (%39) içerir. En sık gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda görülür. Hızlı bir klinik bozulma ile klasik olarak 'toksik' bir hasta ile ilişkilidir. Tüm yayınlanmış APN vakaları erişkinlerde ortaya çıkmıştır. Kadınlar erkeklere göre daha sık etkilenmektedir. Hemen hemen tüm hastalar klasik triad olan ateş, kusma ve yan ağrısını gösterirler. İdrar kültürü sonuçları sürekli olarak pozitifdir. *Escherichia coli* en sık saptanan patojendir³⁻⁵.

Literatürde belirtildiği üzere olgumuzda risk faktörlerinden sadece obstrüktif üropati (renal taşın muhtemelen kaliks çıkışı kapatması) ve kadın cinsiyet bulunmaktaydı. Obstrüktif üropati her ne kadar APN risk faktörlerinde ilk sıralarda yer almasa da yine de risk faktörleri arasında yüksek oranlara sahip olup, olgumuzda en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. Hastanın prezentasyonunda ise belirtilen klasik triada rastlanmamış olup olguda sadece yan ağrısı mevcuttu. Literatürde de belirtildiği üzere olgumuzda da, drenaj sıvısından gönderilen aspiratta ve idrar kültüründe *Escherichia coli* üredi.

Kronik böbrek taşı hastalığı, üriner sistem enfeksiyonu için majör bir risk faktörüdür ve ikisi üst

üste bindiğinde, böbrek fonksiyonunda ilerleyici bozulmaya ve nadiren son dönem böbreğe yol açan piyelonefrit meydana gelebilir. Bazı vakalar tedavi edilmezse piyelonefrit komplikasyonları gelişebilir ve nadir görülen ksantogranülatöz piyelonefrite (XGP) veya hayatı tehdit eden APN'ye dönüşebilir². Olgumuzun da ilk olarak şikayetlerinin 4 ay önce başlamasına rağmen herhangi bir tedavi almaması sebebiyle buna benzer bir ilerleme gördük.

Bilgisayarlı tomografi, enfekte böbrek ve gaz birikimini belirlemede kullanılabilen ve enfeksiyonun yaygınlığının doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan APN için en değerli tetkiktir. Karakteristik bulgular, sıklıkla subkapsüler boşluğa veya gerota fasyası boyunca uzanan intraparankimal, intrakalysel veya intrapelvik gazı içerir. Ayrıca BT, sıklıkla APN oluşumu ile ilişkili olan olası üreteral tıkanıklıkları ve ürolitiyazı tespit etmek için kullanılabilir. BT'de, enfekte olmuş böbrekler heterojen görünür ve sıvı, gaz içeren hipodens apseler ile gömülüdür⁶. Olgumuzda da literatürde belirtildiği gibi hastanın tedavi ve takibi için BT kullanıldı. Görüntüleme biz de olgumuzda literatür bilgisiyle paralel olarak sol böbreğin komşuluğunda iliopsoas kası ve abdomen posterolateral duvarını belirgin invaze eden, kas planlarını silen, cilt altı yağlı planları dolduran, içerisinde hava dansiteleri izlenen yoğun içerikli, kısmen loküle sıvı koleksiyonları gördük. Sıvı koleksiyonu inferiorda ise iliak kemik dış lateral kesime ve gluteal bölge cilt altına kadar uzanmaktaydı ve ayrıca kaliks obstrüksiyonuna sebep olduğunu düşündüğümüz sol böbrek orta poldeki yaklaşık 10 mm'lik böbrek taşının da tanısını koymuş olduk.

İlk paragrafta APN tarihçesinde belirtildiği üzere Huang ve ark. sınıflamasında özellikle sınıf 1 ve 2 hastalarda antibiyoterapi ve perkütan drenaj ile tedavi edilen tüm hastalar iyileşmiştir. Dolayısıyla antibiyotik tedavi ile birlikte perkütan drenaj ve varsa idrar yolu obstrüksiyonunun giderilmesi sınıf 1 ve 2 için uygun modalite seçimidir. Renal kapsülün ötesine gaz ve/veya apse yayılımı veya bilateral APN (Sınıf 3 veya Sınıf 4) mevcut ise <2 risk faktörü (trombositopeni, akut renal fonksiyon bozukluğu, şok, bilinç bulanıklığı) olması durumunda yine uygun antibiyoterapi ve perkütan drenaj ile yüksek başarı oranları sağlanmış olup bu hastalarda perkütan drenaj ile antibiyotik tedavisinin kombine olarak denenebileceğini ve böylece böbreğin korunabileceği önerilmiştir. Fakat fulminan seyirli yani >2 risk faktörü olması durumunda acil nefrektomi en iyi yönetim sonucunu sağlayabileceği için bu tarz hastalarda çok vakit kaybetmeden acil nefrektomi denemesi önerilmiştir. Sınıf 4 olgularda hemen nefrektomi yapılmalıdır; ancak, sınıf 4 hastaların instabilitesi göz önüne alındığında, acil bir nefrektomiden kaçınmak için önce bilateral perkütan drenaj denemelidir. Çünkü stabil olmayan hastalarda acil nefrektominin çok riskli olabileceği ancak

perkütan drenajın başarısız olması durumunda hastaya nefrektomi yapılması gerektiği söylenmiştir⁷. Huang ve ark. göre olgumuz sınıf 3B'ye girmekteydi fakat belirtilen risk faktörlerinin olmaması ve hastanın yaşı göz önünde bulundurularak böbreğin korunması adına öncelikle uygun antibiyoterapi ve perkütan drenaj kombine edildi. Akut enfeksiyon halinin geçmesinin ardından tanısız RIRS yapıldı ve böbrek yapısının bozulduğunun endoskopik olarak görülmesinin ardından mevcut böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere DMSA sintigrafiye başvurduk. Hastanın sol böbreğinin DMSA uptake oranının %17,6 olması ve sol böbreğin tekrar enfeksiyon odağı haline gelebileceği düşünülerek hastaya sol nefrektomi önerildi ve uygulandı.

Sonuç olarak APN kadın hastalarda daha sık olmak üzere obstrüktif üropatisi mevcut olan hastalarda da yadsınamayacak oranlarda görülebilen hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Hasta yönetiminde Huang ve ark.'nın APN sınıflaması ve yaklaşımında olduğu gibi olgumuz Sınıf 3B olarak kabul edilerek risk faktörü olmadığı için antibiyoterapi ve perkütan drenaj kombine tedavisi ile böbrek koruyucu yaklaşımı tercih ettik fakat hastanın ileri derecede piyelonefrit geçirmesi ve enfeksiyonun böbrekte geri dönüşü olmayan hasar bırakması üzerine enfeksiyon odağını da kaldırma düşüncesiyle sonuç olarak nefrektomi tedavisine karar vermiş olduk. Hastaya zarar vermeyeceğini ve takip edilebilecek boyutlarda olduğunu düşündüğümüz böbrek taşlarında bile hasta ayrıntılı olarak sorgulanmalı, görüntülemesi detaylı olarak incelenmelidir. Böbrek kalikslerinden birini obstrükte eden bir böbrek taşının hasta için organ kaybına kadar gidebilecek sonuçlara yol açabileceği olgumuzda da görülmüştür.

Kaynaklar

1. Ciccarese F, Brandi N, Corcioni B, Golfieri R, Gaudiano C. Complicated pyelonephritis associated with chronic renal stone disease. *Radiol Med.* 2021 Apr;126(4):505-516. doi: 10.1007/s11547-020-01315-7. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33245481; PMCID: PMC8007507.
2. Nicola R, Menias CO. Üriner Obstrüksiyon, Taş Hastalığı ve Enfeksiyon. 2018 Mart 21. Gelen: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editörler. Karın ve Pelvis Hastalıkları 2018-2021: Teşhis Görüntüleme IDKD Kitabı [İnternet]. Cham (CH): Springer; 2018. Bölüm 20.
3. Wu SY, Yang SS, Chang SJ, Hsu CK. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. *Tzu Chi Med J.* 2022 Apr 13;34(3):297-302. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_257_21. PMID: 35912050; PMCID: PMC9333110.
4. Deoraj S, Zakhariou F, Nasim A, Missouris C. Emphysematous pyelonephritis: outcomes of conservative management and literature review. *BMJ Case Rep.* 2018 Sep 12;2018:ber2018225931. doi: 10.1136/ber-2018-225931. PMID: 30209146; PMCID: PMC6144252.
5. Bultitude, Matthew F. "Campbell-Walsh Urology Tenth Edition." (2012): E10-E10.

Amfizematöz Piyelonefrit

6. Mongha R, Punit B, Ranjit DK, Anup KK. Amfizematöz piyelonefrit – Olgu sunumu ve radyolojik özelliklerin değerlendirilmesi. *Suudi J Böbrek Dis Nakli*. 2009; 20 :838–41
7. Huang J, Tseng C. Emphysematous Pyelonephritis: Clinicoradiological Classification, Management, Prognosis, and Pathogenesis. *Arch Intern Med*. 2000; 160(6):797–805. doi:10.1001/archinte.160.6.797
8. Mohsin N, Budruddin M, Lala S, Al-Taie S. Emphysematous pyelonephritis: a case report series of four patients with review of literature. *Ren Fail* 2009;31(7):597-601

