



Bu Sayıda;

Tükürük Bezi Sitolojilerinde Tanı Uyumu

Pediyatrik Spinal Kitleler

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

Tıp Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgisi

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin PD Deneyimi

Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları

KRK'da RAPA ve VMF'nin Apoptotik Etkileri

Romatoloji Hastalarında Sigara

Pineal Bölge Tümörleri

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmünglobulin Seviyeleri

Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Nervus Musculocutaneus Varyasyonları

Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin

İskemik İnmeli Diyabet Hastaları

Erken Komplikasyonlar ve Hasta-Graft Sağkalımı

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

NaHS'in in Vitro Yara İyileşmesine Etkisi

Bası Yarası Bakımı

Anaplastik Tiroid Karsinomu

Parkinsonda Hemşire ve Bakım Vericiler

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

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

EDİTÖRE MEKTUP

Makale Hakkında Görüş:

Uğur ERTEM.....283

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Milan Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Değerlendirilen Tükürük Bezi İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Histopatolojik Tanı Uyumu
Özlem SARAYDAROĞLU, Selin YİRMİBEŞ.....285

Pediyatrik Spinal Kitlelerin Retrospektif Analizi

Oğuz ALTUNYUVA, Pınar ESER OCAK, Şeref DOĞAN, M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU.....291

D Vitamini'nin Fingolimod Tedavisi Alan Multipl Skleroz Hastaları Üzerine Etkisinin Araştırılması

Furkan SARIDAŞ, Sarra Hamide LAZRAC, Emine Rabia KOÇ, Ömer Faruk TURAN.....297

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Şeyda GÜNAY-POLATKAN, Deniz SİĞİRLİ, Çetin ALAK, Tunay ŞENTÜRK.....305

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit: Pandemi Hastanesi Deneyimi

Ayşen AKKURT KOCAELİ, Sümeyye MEMET.....313

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin Periton Diyalizi Deneyimi

Esra Nur BÜLBÜL, Ayşegül ORUÇ, Mahmut YAVUZ.....319

Klinikoradyolojik Olarak Maligniteleri Taklit Eden Santral Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları

Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Havva Merve DİNÇ, Şeref DOĞAN, Hasan KOCAELİ.....325

Kolorektal Kanserde Rapamisin ve Vemurafenib'in Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması

Hilal NAKKAŞ, Tuba ÖZDEMİR SANCI, Beyza Ecem ÖZ BEDİR, Emine TERZİ.....331

Romatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları

Akif DOĞAN, Yavuz PEHLİVAN.....337

Pineal Bölge Tümörleri: Tek Merkez Deneyimi

Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Selçuk YILMAZLAR, Ahmet BEKAR.....343

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmunoglobulin Seviyeleri ve Hastane Başvuruları Üzerine Etkisi

Nurhan KASAP, Onur İNCEALTIN.....349

Erken Evre Triple Negatif Meme Kanserinde Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Sabın GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ,
Özgür AÇIKGÖZ, Özcan YILDIZ, Ebru KARCI, Harun MUĞLU, Jamshid HAMDARD.....355

Nervus Musculocutaneus'un Oluşum Varyasyonları

Hanife ERTÜRK, Onur Can ŞANLI, Kenan ÖZTÜRK, Yadigar KASTAMONI.....361

Deneyel Şizofreni Modelinde Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin Düzeylerinin İncelenmesi

Erkan ERMIŞ, Cansu KOÇ, Şule MERGEN, İbrahim MAKİNECİOĞLU,
Ayşe Pınar VURAL, Mehmet CANSEV, Gökhan GÖKTALAY, Şafak ERAY ÇAMLI.....367

İskemik İnme ve Diyabeti Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Ayşen AKKURT KOCAELİ, Yasemin DİNÇ.....375

Böbrek Nakli Operasyonu ile İlişkili Komplikasyonların Erken Dönem Hasta ve Graft Sonuçları Üzerine Etkisi

Hakan DÜĞER, Alparslan ERSOY.....381

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık: 30 Vakalık Tek Merkez Deneyimi

Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN.....389

Hidrojen Sülfid Donörü Sodyum Hidrojen Sülfür'ün in Vitro Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Aysun ÖZBAY ÖNAL, Mustafa ÖNAL.....397

Bası Yarası Bakımına İlişkin Google Videoları Önerilmeli mi?

Aytül COŞAR ERTEM, Uğur ERTEM.....405

Anaplastik Tiroid Karsinomu Tanısında Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguların Yeri: 10 Yıllık Seri

Özlem SARAYDAROĞLU, Rabia DÖLEK, Özen ÖZ GÜL, Ercüment GÜRLÜLER.....411

DERLEME

Parkinson Hastalarında Yaşam Kalitesi Hemşire ve Bakım Vericilerin Rollerini

Aylin ŞEN, Fatma AZİZOĞLU, Sibel ERKAL İLHAN.....417

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü

Ali Eren İŞKIN, Ferah BUDAK.....425

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 49 / Sayı 3 / 2023

Volume 49 / Issue 3 / 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 3 / 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

EDİTÖRE MEKTUP

Makale Hakkında Görüş:

Uğur ERTEM283

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Milan Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Değerlendirilen Tükürük Bezi İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Histopatolojik Tanı Uyumu

Özlem SARAYDAROĞLU, Selin YİRMİBEŞ285

Pediyatrik Spinal Kitlelerin Retrospektif Analizi

Oğuz ALTUNYUVA, Pınar ESER OCAK, Şeref DOĞAN, M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU291

D Vitamini'nin Fingolimod Tedavisi Alan Multipl Skleroz Hastaları Üzerine Etkisinin Araştırılması

Furkan SARIDAŞ, Sarra Hamide LAZRAK, Emine Rabia KOÇ, Ömer Faruk TURAN.....297

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Şeyda GÜNAY-POLATKAN, Deniz SİĞİRLİ, Çetin ALAK, Tunay ŞENTÜRK.....305

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit: Pandemi Hastanesi Deneyimi

Ayşen AKKURT KOCAELİ, Sümeyye MEMET313

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin Periton Diyalizi Deneyimi

Esra Nur BÜLBÜL, Ayşegül ORUÇ, Mahmut YAVUZ.....319

Klinikoradyolojik Olarak Maligniteleri Taklit Eden Santral Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları

Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Havva Merve DİNÇ, Şeref DOĞAN, Hasan KOCAELİ325

Kolorektal Kanserde Rapamisin ve Vemurafenib'in Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması

Hilal NAKKAŞ, Tuba ÖZDEMİR SANCI, Beyza Ecem ÖZ BEDİR, Emine TERZİ331

Romatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları

Akif DOĞAN, Yavuz PEHLİVAN337

Pineal Bölge Tümörleri: Tek Merkez Deneyimi

Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Selçuk YILMAZLAR, Ahmet BEKAR343

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmunoglobulin Seviyeleri ve Hastane Başvuruları Üzerine Etkisi

Nurhan KASAP, Onur İNCEALTIN349

Erken Evre Triple Negatif Meme Kanseri'nde Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Özgür AÇIKGÖZ, Özcan YILDIZ, Ebru KARCI, Harun MUĞLU, Jamshid HAMDARD355

Nervus Musculocutaneus'un Oluşum Varyasyonları

Hanife ERTÜRK, Onur Can ŞANLI, Kenan ÖZTÜRK, Yedigir KASTAMONİ361

DeneySEL Şizofreni Modelinde Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin Düzeylerinin İncelenmesi

Erkan ERMİŞ, Cansu KOÇ, Şule MERGEN, İbrahim MAKİNECİOĞLU, Ayşe Pınar VURAL, Mehmet CANSEV, Gökhan GÖKTALAY, Şafak ERAY ÇAMLI367

İskemik İnmeli ve Diyabeti Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Ayşen AKKURT KOCAELİ, Yasemin DİNÇ	375
Böbrek Nakli Operasyonu ile İlişkili Komplikasyonların Erken Dönem Hasta ve Graft Sonuçları Üzerine Etkisi Hakan DÜĞER, Alparslan ERSOY	381
İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık: 30 Vakalık Tek Merkez Deneyimi Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN.....	389
Hidrojen Sülfid Donörü Sodyum Hidrojen Sülfür'ün in Vitro Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması Aysun ÖZBAY ÖNAL, Mustafa ÖNAL.....	397
Bası Yarası Bakımına İlişkin Google Videoları Önerilmeli mi? Aytül COŞAR ERTEM, Uğur ERTEM.....	405
Anaplastik Tiroid Karsinomu Tanısında Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguların Yeri: 10 Yıllık Seri Özlem SARAYDAROĞLU, Rabia DÖLEK, Özen ÖZ GÜL, Ercüment GÜRLÜLER.....	411
<u>DERLEME</u>	
Parkinson Hastalarında Yaşam Kalitesi Hemşire ve Bakım Vericilerin Rollerini Aylin ŞEN, Fatma AZİZOĞLU, Sibel ERKAL İLHAN	417
Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü Ali Eren İŞKİN, Ferah BUDAK.....	425

Kapak Fotoğrafı: Hanife Ertürk ve ark. "Nervus Musculocutaneus'un Oluşum Varyasyonları" başlıklı makalesinden alınmıştır.

Makale Hakkında Görüş:

[Zorba Bahçeli P, Arıkan Dönmez A, Ünver G, Kapucu S. Kemoterapi Alan Meme Kanseri Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2023;49(2):221-9.]

Uğur ERTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Bursa.

Değerli Editör;

Bu yazıda “Kemoterapi Alan Meme Kanseri Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma” isimli araştırma makalesine fiziyatrist bakış açısıyla katkı sunmak ve bilgilerimi paylaşmak istiyorum¹.

Mevcut çalışmada görsel analog skala (VAS) ile meme kanseri tanımlı kadın hastaların ağrı düzeyi sorgulanmıştır. Ama istatistiksel analizlerde VAS düzeyi ile hastaların kısa yorgunluk envanteri ya da ağrı distresi ölçeği toplam puanı ve alt grup puanları arasındaki ilişki karşılaştırılmamıştır. Bunun yerine ağrı için ilaç kullanma durumu ve ilaç kullanılıyorsa eğer kullanılan ilaç türleri (parasetamol, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar) ile kısa yorgunluk envanteri ve ağrı distresi ölçeği toplam ve alt grup puanları arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Literatürde bilindiği üzere birçok rahatsızlıkta ağrı şiddetinin artmasının anksiyete ve depresyon düzeyinde artışa yol açtığı bilinmektedir^{2,3}. Yani ağrı şiddeti ile anksiyete ve depresyon düzeylerinin korelasyon gösterdiğini söyleyebiliriz. Bu açıdan da mevcut çalışmaya bakacak olursak VAS düzeyi ile kısa yorgunluk envanteri ve ağrı distresi ölçeği toplam ve alt grup puanlarının karşılaştırılması gerekirdi. Çünkü VAS düzeyindeki artış özellikle ağrı distresi ölçeği toplam ve alt grup puanları ile korelasyon gösterebilirdi. Mevcut çalışmadaki ağrı için kullanılan ilaç türlerinin ağrı distresi ölçeği alt grup puanları ile

ilişkisi de bu yüzden kaynaklanmış olabilir. Çünkü ağrı yönetiminde genel olarak hastaların komorbiditeleri ve ağrı şiddetleri başta olmak üzere analjezik tercihi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Özellikle fizik tedavi ve rehabilitasyon hekimleri gibi günlük poliklinik pratiğinde çok fazla ağrılı hastalarla ilgilenen bölümlerde analjezik seçimi büyük önem taşımaktadır. Çünkü doğru analjezik seçimi bir piramit şeklinde ağrı şiddeti başta olmak üzere birçok faktöre göre değişmektedir⁴⁻⁶. Mevcut çalışmaya da bu bilgiler ışığında bakacak olursak, hastaların VAS düzeyi ile analjezik seçimi değişmiş olabilir ve bu nedenle de analjezik türleri ile ağrı distresi ölçeği alt grup puanları arasında ilişki oluşmuş olabilir. Yani ağrı kesici ilaç türlerine bağlı olarak değil de ağrı şiddetine bağlı olarak ağrı distresi ölçeği alt grup puanlarında değişim gözlenmiş olabilir. VAS düzeyi ile ağrı distresi ölçeği ve kısa yorgunluk envanteri toplam ve alt grup puanları birebir karşılaştırılmadığı için de bunu tam olarak tespit etmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, kanser hastaları birçok açıdan özellikli hastalardır. Bu hastalarda yorgunluk, ağrı, ağrı distresi gibi durumlar sık olarak gözlenmektedir. Bu parametreler hastaların cerrahi olup olmaması, cerrahinin tipi, alınan kemoterapi tipi, radyoterapi uygulanıp uygulanmaması, aile desteğinin olup olmaması, tanı öncesi ağrı algısı, tedavi sırasındaki ağrı şiddeti, komorbiditeler ve hastaların sosyo-ekonomik düzeyi başta olmak üzere birçok faktörle ilişkili olabilir. Mevcut çalışma da bu açıdan literatüre önemli katkı sağlayacaktır. İleride yapılacak çalışmalarda bu çalışmadaki verilerin dışında yukarıda belirtilen hususların da dikkate alınmasının önemli olacağını düşünüyorum.

Geliş Tarihi: 15.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 05.Aralık.2023

Dr. Uğur ERTEM
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı,
Görükle Kampüsü
Bursa.
Tel: 0224 295 08 14
E-posta: ugurertertem@uludag.edu.tr

Yazarın ORCID Bilgisi:
0000-0003-2142-2264

Kaynaklar

1. Zorba Bahçeli P, Arıkan Dönmez A, Ünver G, Kapucu S. Kemoterapi Alan Meme Kanseri Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2023;49(2):221-9.

2. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53-75.
3. Tsatali M, Papaliagkas V, Damigos D, et al. Depression and anxiety levels increase chronic musculoskeletal pain in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(6):574-9.
4. Bushnell TG, Justins DM. Choosing the right analgesic. A guide to selection. *Drugs*. 1993 Sep;46(3):394-408.
5. Msolli MA, Sekma A, Toumia M, et al. Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, or Combination of Both Analgesics in Acute Posttrauma Pain: A Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med*. 2021 Feb;28(2):155-63.
6. Altaş Ö, Eser U. Akılcı Analjezik Kullanım İlkeleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2016;8(4):44-7.

Milan Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Değerlendirilen Tükürük Bezi İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Histopatolojik Tanı Uyumu

Özlem SARAYDAROĞLU¹, Selin YİRMİBEŞ²

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

² Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Bursa.

ÖZET

Tükürük bezi ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) raporlamasında, lezyonların malignite riskinin gruplandırılması ve standart terminolojinin kullanımı hedeflenerek Milan Sınıflandırma Sistemi ortaya çıkmıştır. Çalışmada, tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin tanı uyumluluğunun değerlendirilmesi ve Milan Sistemi kullanılarak sitolojik değerlendirmenin doğruluk oranının saptanması amaçlanmıştır. Ocak 2011- Şubat 2023 yılları arasında, merkezimizde tükürük bezi İİAS ve eksizyonel biyopsi uygulanmış olup histopatolojik tanısına ulaşılabilen 270 hastadan oluşan çalışma grubu oluşturuldu. İİAS tanıları biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldı. Testin neoplaziyi ve maligniteyi saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif/negatif belirleyicilik değerleri ve doğruluk oranı hesaplandı. Her tanı kategorisi için malignite riski değerleri yüzde olarak saptandı. 270 olgunun İİAS tanıları %9,6 tanısal olmayan, %21,1 non-neoplastik, %2,2 önemi belirsiz atipi, %48,5 benign, %2,6 malignite potansiyeli belirsiz, %10,4 malignite şüphesi ve %5,6 malign şeklineydi. Non-neoplastik tanısı alan olguların histopatolojik tanı uyum oranı %40,4'tü. Non-neoplastik tanısı alan olguların en sık karıştığı antite Warthin tümörü olarak belirlendi. Benign olgularda tanı uyumu %87,8, tümör alt tip uyum oranı ise %94,4'tü. Benign grupta en sık saptanan tanı pleomorfik adenomdu. Malignitenin saptanmasında İİAS duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri sırasıyla %74,4 ve %90,8, yöntemin doğruluk oranı ise %87,8 bulundu. Neoplazi saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri sırasıyla %93,9 ve %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1 olarak saptandı. Tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin Milan Sistemi kullanılarak raporlanmasının, klasik morfolojik özellikler gösteren lezyonlarda yüksek tanısal doğruluk gösterdiği gösterilmiştir. Bu sınıflama, özellikle ara tanılarda ve şüpheli lezyonlarda, tanı standardizasyonunu sağlamanın yanı sıra her kategori için malignite riskini de belirttiğinden tüm merkezler tarafından kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnce iğne aspirasyonu. Histopatoloji. Milan. Sitoloji. Tükürük bezi.

Histopathological Diagnostic Correlation of Salivary Gland Fine Needle Aspiration Cytologies Evaluated According to the Milan Classification System

ABSTRACT

The Milan Classification System has emerged with the purpose of using standart terminology and categorizing risk of malignancy for salivary gland lesions, when reporting fine needle aspiration cytology (FNAC). This study aimed to evaluate the diagnostic compatibility of FNAC in salivary gland lesions and to determine the accuracy of cytological evaluation using the Milan System. A study group of 270 patients who underwent salivary gland FNAC and excisional biopsy in our center, between January 2011 and February 2023, was formed. FNAC diagnoses were compared to biopsy results. The sensitivity, specificity, positive/negative predictive values and accuracy of the test in detecting neoplasia and malignancy were calculated. Risk of malignancy was given as percentage for each diagnostic category. FNAC diagnoses of 270 cases were 9.6% non-diagnostic, 21.1% non-neoplastic, 2.2% atypia of undetermined significance, 48.5% benign, 2.6% uncertain malignant potential, 10.4% suspicious for malignancy, and 5.6% malignant. The histopathological diagnostic compatibility rate for non-neoplastic category was 40.4%. Warthin tumor was the most frequently misdiagnosed entity as non-neoplastic. For benign cases, diagnostic compatibility was 87.8% and tumor subtype compatibility was 94.4%. The most common diagnosis in the benign group was pleomorphic adenoma. For detecting malignancy, the sensitivity of FNAC was 64%, specificity was 94.2%, positive and negative predictive values were 74.4% and 90.8%, and the accuracy of the method was 87.8%. For detection of neoplasia, the sensitivity was 83.3%, the specificity was 67.6%, and the positive and negative predictive values were 93.9% and 40.3%, respectively, and the accuracy rate of the method was 81.1%. Reporting of FNAC in salivary gland lesions using the Milan System has been shown to provide high diagnostic accuracy in lesions with classical morphological features. This classification should be in all centers, especially in intermediate diagnoses and suspicious lesions, as it not only provides diagnostic standardization, but also indicates the risk of malignancy for each category.

Keywords: Cytology. Fine needle aspiration. Histopathology. Milan. Salivary gland.

Geliş Tarihi: 22.Mayıs.2023

Kabul Tarihi: 27.Eylül.2023

Dr. Selin YİRMİBEŞ
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji Bölümü
Mimar Sinan Mh. Emniyet cd. Yıldırım / Bursa
Tel: 0536 868 69 27
E-posta: seelin.narter@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Selin YİRMİBEŞ: 0000-0002-8211-6175

Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656

Tükürük bezi lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), operasyon öncesinde tanısal ve tedaviyi yönlendirici olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı, kolay uygulanabilir, güvenli ve uygun maliyetli bir prosedürdür^{1,2}. Pre-operatif İİAS uygulamasıyla neoplastik ile non-neoplastik lezyonların, neoplastik lezyonlar arasından ise benign ve malign lezyonların ayrımı ve primer ile metastatik lezyonların ayırt edilmesi sağlanarak hastanın klinik yönetimine yön verilmesi amaçlanmaktadır¹⁻⁴.

İİAS'nin tükürük bezi lezyonlarında artan kullanımı, sitolojik tanı için pratik ve kolay anlaşılır, uluslararası düzeyde kabul gören bir raporlama sistemine olan ihtiyacı doğurmuştur. Bu amaçla 2018 yılında "Tükürük Bezi Sitopatolojisinin Raporlamasında Milan Sistemi" (TBSRMS) ortaya konmuştur. Bu sınıflandırma sistemi her tanı kategorisi için malignite riskinin gruplandırılmasına dayanmaktadır. Ayrıca, standart bir terminoloji kullanımı sağlanarak klinikopatolojik ortak bir dil oluşturulması ve tanısal belirsizliklerin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir^{2,5}.

TBSRMS 6 tanısal kategori içermektedir: 1) tanısal olmayan sitoloji (TOS), 2) non-neoplastik, 3) önemi belirsiz atipi (ÖBA), 4a) neoplazi – benign, 4b) neoplazi – malignite potansiyeli belirsiz (MPB) tükürük bezi neoplazisi, 5) malignite şüphesi (MŞ) ve 6) malign (Tablo I). Her tanı kategorisi için malignite riski belirtilmekte ve buna göre klinik yaklaşım değişmektedir^{5,6}.

Tablo I. Milan Sınıflandırma Sistemi'ne göre tanısal kategoriler

1. Tanısal Olmayan Sitoloji
2. Non-neoplastik
3. Önemi belirsiz atipi
4. Neoplazi
4a. Benign
4b. Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi
5. Malignite şüphesi
6. Malign

Tükürük bezinde inflamatuvar ve diğer non-neoplastik lezyonların tedavisinde sıklıkla cerrahi olmayan yöntemler tercih edilmektedir. Neoplastik bir lezyonun benign ya da düşük dereceli olması kısıtlı bir cerrahi girişime yönlendirirken, İİAS'de yüksek dereceli bir lezyonun tanımlanması radyoterapi ve/veya lenf nodu diseksiyonunu içerecek şekilde daha radikal bir cerrahi yaklaşımına yol açabilir. Bu nedenle, tükürük bezi lezyonlarında klinik ve radyolojik bulguların yeterli ve uygun bir sitolojik örnek ile birleştirilmesi, ameliyat öncesi tedavi planlamasına rehberlik edebilir ve bazı vakalarda cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırabilir⁷.

Mevcut çalışmada, 12 yıllık süre içerisinde merkezimizde İİAS uygulanan tükürük bezi lezyonlarında histopatolojik tanı uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra, TBSRMS uygulandığında İİAS testinin doğruluk oranı ve her tanı kategorisi için malignite riski hesaplanarak literatür bulgularıyla birlikte tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011- Şubat 2023 yılları arasında merkezimizde tükürük bezi İİAS uygulanan 760 olgu patoloji raporlarından retrospektif olarak incelendi. Bu olgulardan merkezimizde eksizyonel biyopsi uygulanmış ve histopatolojik tanısına ulaşılabilen 270 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, lezyon yerleşimi, İİAS ve biyopsi tanıları patoloji raporları ve hastane veri tabanından elde edildi. Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16 Mayıs 2023 tarih, 2023-11/17 nolu kararı ile onay alındı.

Merkezimizdeki rutin uygulamaya uygun olarak, 22-23 gauge ince iğne ile aspire edilen materyalden hazırlanan tüm yayma preparatlar havada kurutularak fiksasyon sağlandıktan sonra May Grümwald Giemsa ile boyandı. Histopatolojik inceleme için %10'luk nötral formalin ile fikse edilen cerrahi rezeksiyon örneklerinden hazırlanan 2-3 µm kalınlığında kesitler hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra incelendi. Çalışmaya dahil edilen sitolojik materyaller sitopatoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından değerlendirilirken biyopsi örneklerinin tamamı baş boyun patolojisi konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait İİAS tanıları yeniden değerlendirilerek TBSRMS kullanılarak 6 kategoride gruplandırıldı⁶. İİAS tanıları biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldı. Biyopsi tanısı altın standart olarak kabul edildi. Malignitenin saptanması ve neoplazinin saptanmasında için duyarlılık ve özgüllük değerleri, teşhis doğruluğunun ölçütleri olarak hesaplandı. Bu analiz için biyopsi sonucunda neoplazinin ve malignitenin varlığına bağlı olarak, olgular ayrı ayrı gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak kategorize edildi. TOS ve ÖBA kategorileri duyarlılık ve özgüllük analizinin dışında tutuldu ve bu kategorilerin sonuçları ayrıca rapor edildi. Elde edilen veriler ile İİAS'nin neoplaziyi ve maligniteyi saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif belirleyicilik değeri (PBD), negatif belirleyicilik değeri (NBD) ve doğruluk oranı hesaplandı. Her tanı kategorisi için ayrıca malignite riski değerleri yüzde olarak hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 270 hastanın 161'i (%59,6) erkek, 109'u (%40,4) kadındı. Hastaların yaşları 13 ve 88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 52,4 olarak hesaplandı. İİAS alanı 242 (%89,6) olguya en sık parotis bezi olup 28 (%10,4) hastada submandibuler bezdi.

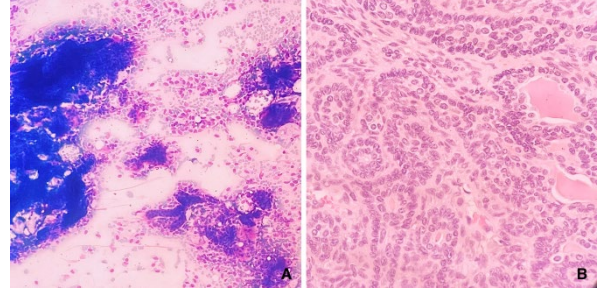
270 olgunun İİAS tanıları TBSRMS'ye göre değerlendirildiğinde 26'sı (%9,6) TOS, 57'si (%21,1) non-neoplastik, 6'sı (%2,2) ÖBA, 131'i (%48,5) benign, 7'si (%2,6) MPB, 28'i (%10,4) MŞ ve 15'i (%5,6) malign tanısı aldı. TBSRMS'ye göre İİAS tanı kategorilerinin dağılımı, takip eden biyopsi tanıları ile her bir tanı kategorisi için malignite saptanma riski Tablo I'de verilmiştir.

Olguların 26'sı (%9,6) İİAS'de TOS olarak raporlanmış olmasına rağmen histopatolojik tanı verifikasyonuna başvuruldu. Bu olguların biyopsi sonuçları 8 olguda non-neoplastik lezyon, 8 olguda malign ve 10 olguda benign neoplazi oldu. TOS kategorisi için malignite riski %30,8 olarak hesaplandı.

İİAS tanısı non-neoplastik olan olgularda histopatolojik tanı uyum oranı %40,4 olarak saptandı. Uyumsuz olan 34 olgunun biyopsi tanıları 26 olguda benign ve 8 olguda malign neoplaziydi. İİAS'de non-neoplastik olarak en sık yanlış tanı alan benign neoplazi Warthin tümörü (WT), malign neoplazi ise mukoepidermoid karsinom (MEK) oldu. Non-neoplastik kategorisi için malignite riski %14 olarak hesaplandı.

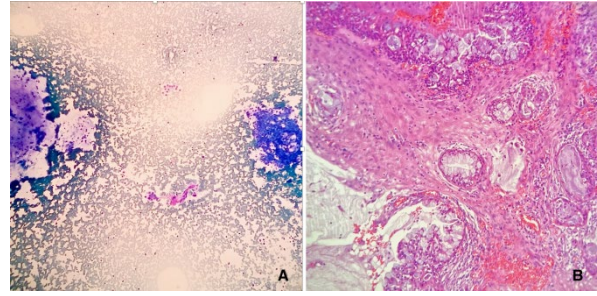
İİAS tanısı benign olan 131 olguda histopatolojik tanı uyumu %87,8'di. 131 olgunun 115'inde alt tip de belirtilmiş olup alt tip uyum oranı %94,4 olarak hesaplandı. Biyopsi tanısı uyumsuz olan 16 olgunun 8'i malign neoplazi (en sık MEK) ve 8'i non-neoplastik lezyondu. Benign kategorisi için malignite riski %6,1 olarak hesaplandı.

Benign grupta en sık tanı pleomorfik adenom (PA) (n=82) oldu. İİAS'de PA %90,2 oranda doğru saptanırken yanlışlıkla PA olarak tanımlanan 8 olgunun biyopsi tanıları şu şekildeydi: 3 bazal hücreli adenom (Şekil 1), 2 MEK, 1 PA ex karsinom, 1 adenoid kistik karsinom ve 1 polimorföz düşük dereceli adenokarsinom. İkinci en sık saptanan benign neoplazi WT (n=36) olup İİAS'de %69,4 oranda doğru olarak tanı aldı. WT ile en sık karışan neoplazi de MEK oldu (Şekil 2). Histopatolojik tanıları lenfoepitelyal kist olan 2 olgu, onkositik metaplazi gösteren tükürük bezi olan 1 olgu ve parotis içi lenf nodunda onkositik metaplazi gösteren 1 olgu İİAS'de WT olarak yanlış tanı aldı.



Şekil 1.

Bazal hücreli adenom olgusu. A. Pleomorfik adenom olarak yanlış tanı alan olgunun sitolojik görünümü. Yayma preparatlarda baskın myoepitelyal hücrelerin yanı sıra duktal hücreler ve mavi ekstrasellüler matriks izlenmektedir (May-Grünwald Giemsa x100). B. Lümenieozinofilik sekresyon içeren, monomorfik bazaloid hücrelerden oluşan tübül yapıları ile karakterize bazal hücreli adenom (H&E x400).



Şekil 2.

Mukoepidermoid karsinom olgusu. A. Warthin tümörü olarak yanlış tanı alan olgunun sitolojik görünümü. Yayma preparatlarda zeminde lenfositler ve onkositik görünümlü hücreler izlenmektedir (May-Grünwald Giemsa x40). B. Müköz hücrelerden oluşan glandüler yapılar ve ekstrasellüler müsin içeren mukoepidermoid karsinom (H&E x100).

ÖBA grubunda malignite riski %83,3, MPB grupta %28,6 ve MŞ grubunda malignite riski %63,4 olarak saptandı. İİAS tanısı malign olan 15 olgudan 14'ünün nihai tanısı malign tümör olup tanı uyumu %93,3 olarak hesaplandı. Yanlış tanı alan 1 olgunun biyopsisi myoepitelyal komponenti baskın PA olarak raporlandı. Malign kategorisi için malignite riski %93,3 olarak hesaplandı (Tablo II).

Malignitenin saptanmasında İİAS'nin duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, PBD ve NBD sırasıyla %74,4 ve %90,8, yöntemin doğruluk oranı ise %87,8 bulundu. Neoplazinin saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, PBD ve NBD sırasıyla %93,9 ve %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1 olarak saptandı (Tablo III).

Tablo II. Olguların İİAS tanıların takip biyopsi tanıları ile karşılaştırılması ve malignite risklerine göre dağılımı

	İİAS toplam olgu sayısı, n (%)	Biyopsi tanısı non-neoplastik, n	Biyopsi tanısı benign, n	Biyopsi tanısı malign, n	Malignite riski
TOS	26 (%9,6)	8	10	8	%30,8
Non-neoplastik	57 (%21,1)	23	26	8	%14
ÖBA	6 (%2,2)	1	0	5	%83,3
Benign	131 (%48,5)	8	115	8	%6,1
MPB	7 (%2,6)	1	4	2	%28,6
MŞ	28 (%10,4)	2	8	18	%64,3
Malign	15 (%5,6)	0	1	14	%93,3

İİAS: İnce iğne aspirasyon sitolojisi, TOS: Tanısal olmayan sitoloji, ÖBA: Önemi belirsiz atipi, MPB: Malignite potansiyeli belirsiz, MŞ: Malignite şüphesi

Tablo III. Milan Sınıflandırma Sistemi kullanılarak İİAS raporlamasının tanısal değerini belirlemek için kullanılan parametreler

Neoplazinin saptanmasında İİAS'nin tanısal değeri	
Duyarlılık	%83,3
Özgüllük	%67,6
Pozitif belirleyicilik değeri	%93,9
Negatif belirleyicilik değeri	%40,3
Yöntemin doğruluk oranı	%81,1
Malign neoplazinin saptanmasında İİAS'nin tanısal değeri	
Duyarlılık	%64,0
Özgüllük	%94,2
Pozitif belirleyicilik değeri	%74,4
Negatif belirleyicilik değeri	%90,8
Yöntemin doğruluk oranı	%87,8

Tartışma ve Sonuç

Tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin kullanım amacı, bu lezyonların non-neoplastik/inflamatuar, benign ve malign ana kategorileri temel alınarak doğru şekilde sınıflandırılmasını sağlamaktır⁸. 2018'de kullanıma sunulan TBSRMS, bu lezyonların doğru kategorizasyonunun sağlanmasının yanı sıra, standart terminolojinin kullanımı ile klinisyen ve patolog arasındaki iletişimi artırmaya ve tanısal olmayan raporlama oranlarını düşürmeye yardımcı olmaktadır^{5,9}.

TOS kategorisi, sitolojik tanı için gerekli yeterlilikte olmayan kalitatif ya da kantitatif hücresel materyale sahip numuneler için kullanılmaktadır. TBSRMS'ye göre, yeterlilik için, materyalin tamamı takibe alındıktan sonra, lezyona ait 60 hücre izlenmesi

gereklidir. TBSRMS'de TOS oranının %10'un altında olması gerektiği belirtilmiş olup %25 oranında malignite riski taşımaktadır^{1,6}. Serimizde TOS oranı %9,6 ve bu kategorinin malignite riski %30,8 bulundu.

Tükürük bezinin non-neoplastik lezyonları kronik sialadenit, reaktif lenf nodları, granülomlar ve enfeksiyonlar gibi reaktif/metaplastik/inflamatuar süreçleri içerir. TBSRMS'de non-neoplastik kategorisi için tarif edilen malignite riski %10 olup bu oran çeşitli yayınlarda 0 ve 20 arasında değişmektedir^{1,10}. Serimizde non-neoplastik kategorisi için malignite riski %14 olarak hesaplanmış olup literatür verileriyle uyumludur.

Benign neoplaziler tükürük bezinin en sık neoplastik lezyonlarını oluşturmaktadır. Özellikle PA ve WT gibi sık görülen ve belirgin sitomorfolojik özelliklere sahip lezyonlar İİAS ile etkin bir şekilde ayırt edilebilmektedir⁵. Çalışmamızda İİAS ile tespit edilen lezyonların neredeyse yarısı benign neoplazi kategorisinde olup histopatolojik tanı uyumluluğu bu kategori için %87,8'di. Malignite riski %6,1 olarak hesaplandı. TBSRMS'de benign kategorisi için malignite risk oranı < %5 (%0-15) olarak verilmekte olup verilerimiz ile uyumludur⁶. Bu grupta tanısal doğruluğun yüksek olması, sitoloji örneklerinde benign lezyonların tanısal özelliklerinin iyi tanımlanmış ve rahatça saptanabilir olmasına bağlıdır¹.

Klasik sitolojik özellikleri mevcut olduğunda (fibriller kondromiksoid matriks, sakin görünümlü mioepitelyal ve/veya duktal hücreler) İİAS'de PA'nın tanınması oldukça kolaydır. Zorlayıcı yaymalarda ayırıcı tanıda yer alan bazal hücreli adenom veya adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, miyoepitelyoma veya miyoepitelyal karsinom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom, PA ex karsinom ve polimorföz adenokarsinom tanısal zorluk oluşturabilir¹¹. Serimizde benign kategorideki olgularda en sık saptanan PA oldu. Benzer şekilde, Pahwa ve ark.³ %67,5 oranıyla, Rossi ve ark.¹⁰ %70,7 oranıyla benign neoplazilerden en sık saptanan lezyonu PA olarak belirledi. Yanlış PA tanısı alan olguların biyopsi tanıları bazal hücreli adenom, MEK, PA ex karsinom, adenoid kistik karsinom ve polimorföz düşük dereceli adenokarsinomu içermekteydi.

WT'nin tipik sitomorfolojik özellikleri kistik, proteinöz, kirli bir zeminde tabakalar halinde onkositik hücreler ve lenfositleri içermektedir. Onkositik özellikler içeren neoplastik ve non-neoplastik lezyonlar (onkositoz, onkositoma, onkositik karsinom, MEK ve asinik hücreli karsinom) ayırıcı tanıda yer alır^{11,12}. Serimizde ikinci en sık saptanan benign neoplazi olan WT, İİAS'de %69,4 oranda doğru tanı aldı. WT ile en sık karışan neoplazi MEK'di. Non neoplastik lezyonlardan lenfoepitelyal

Tükürük Bezi Sitolojilerinde Tanı Uyumu

kist, onkositik metaplazi gösteren tükürük bezi ve onkositik metaplastik epitel içeren parotis içi lenf nodu olguları WT olarak yanlış tanı aldı. Bu duruma sebep olarak bu olguların WT'nin karakteristik morfolojik özellikleri ile örtüşen bulgulara sahip olması olarak değerlendirildi. Fisher ve ark.'na ait meta-analizde, İİAS'de WT olarak yanlış pozitif tanı alan malign olgular arasında en sık asinik hücreli karsinom ve MEK yer almaktadır¹³.

Mevcut çalışmada ÖBA ve MPB tanıları, olguların %2,2 ve %2,6'sı olmak üzere ufak bir kısmını oluşturmaktadır. Bu kategorilerin malignite riskleri, sırasıyla %83,3 ve %28,6 olarak hesaplanmıştır. Literatürde ÖBA ve MPB tanı oranları sırasıyla, %0 - 10,8 ve %5 - 14,2 arasında yer almaktadır¹⁴. ÖBA kategorisi, neoplastik ve non-neoplastik süreçler arasında yer alan, kesin teşhisin mümkün olmadığı morfolojik olarak örtüşen örnekleri içerirken, MPB kategorisi lezyonun natürünün net tanımlanamadığı, benign veya malign olarak kesin teşhis edilemeyen neoplastik bir lezyonu tarifler¹⁰. Bu belirsiz ara kategorilerin nedenleri arasında yetersiz hüresellik, reaktif/rejeneratif atipi, baskın nekrotik ya da müsinoz bir zemin yer almakta olup, lezyonun farklı alanlarından multipl örnekleme yapılması bu kategori oranlarını azaltmaya yardımcı olabilir¹⁴. TBSRMS'de ÖBA ve MPB için verilen malignite riskleri sırasıyla %20 ve %35 olup çalışmamızda ÖBA kategorisi için saptanan malignite riski belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur⁶. ÖBA, literatürde de oldukça geniş bir malignite riski aralığına sahip olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, farklı merkezlerin farklı uygulama tekniklerine ve sitopatologların maligniteyi adlandırma eşiklerine dayanabilir¹⁵. Ancak, çalışmamızda ve literatürde yer alan sonuçlar yine de TBSRMS'de önerilen hasta yönetimini, yani İİAS tekrarı ya da cerrahi girişimi doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda MŞ ve malign kategorileri için malignite riski sırasıyla %64,3 ve %93,3 olarak saptandı. Literatürde malignite risk oranları bu kategoriler için sırasıyla Manucha ve ark.'nın çalışmasında¹⁵ %100 ve %100, Park ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında %100 ve %87,5 olarak tespit edilmiştir. TBSRMS'de malignite riski ise MŞ için %60 (%0-100) ve malign grup için %90 (%57-100) olarak verilmektedir. Ancak, uygun kalite kontrol çalışmaları ve klinik pratiğin artması ile bu oranların %100'e yaklaşması beklenmektedir^{6,10}.

Serimizde hemen tüm tanı kategorilerinde en çok yanlış tanı alan lezyon MEK olmuştur. MEK, en yaygın saptanan malign tükürük bezi lezyonudur. Histopatolojik olarak skuamöz, müsinoz ve intermediate hücrelerin karışımı ile karakterizedir. Bu farklı hücre tiplerinin oranı ve bunların arşitektürel yapısı tümörler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu da sitopatolojik tanı zorluğunun temel sebebidir¹⁷. MEK'ler düşük ve yüksek dereceli olarak

sınıflandırılmaktadır. İİAS'de düşük dereceli MEK'lerin öncelikle mukus retansiyon kistlerinden ayrımı zor olurken yüksek dereceli MEK'ler ise en sık skuamöz hücreli karsinomlar ile karışabilmektedir¹⁸. Literatürde düşük dereceli MEK sitolojik olarak en sık yanlış tanı alan tükürük bezi malignitesi olarak bildirilmektedir³. Özellikle kistik değişiklikler içeren MEK'lerde sıklıkla yeterli sitolojik materyal elde edilemediğinden doğru tanıya ulaşmak zorlaşmaktadır¹⁶.

Çalışmamızda, malignitenin tespitinde İİAS'nin duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, PBD %74,4, NBD %90,8, yöntemin doğruluk oranı %87,8 bulundu. Neoplazinin saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, PBD %93,9, NBD %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1'di.

Bu sonuçlara göre, neoplazi mevcutken İİAS ile tespit oranı yüksek iken (yüksek duyarlılık), malignitenin tespitinde aynı durum söz konusu değildir. Wang ve ark.'nın çalışmasında da neoplastik ve non-neoplastik tükürük bezi lezyonlarının ayrımında duyarlılık ve özgüllük oranları oldukça yüksek (%97,5 ve %91,6) saptanmıştır. Aynı çalışmada malign ve benign lezyonların ayrımında özgüllük %98,5 iken duyarlılık oranı azalmıştır (%88)⁵. Benzer şekilde malignitenin tespitinde Rohilla ve ark.'nın çalışmalarında duyarlılık %79,4, özgüllük %98,1'dir¹⁹. Malign lezyonların benign lezyonlardan ayrımındaki bu zorluk tümör heterojenitesi, morfolojik örtüşmeler, gözlemciler arasındaki değişkenlik ve merkezlerin farklı deneyimleri ile açıklanabilir¹. Bunun yanı sıra, TBSRMS spesifik bir tanıya ulaşmak için değil risk kategorizasyonu sağlayarak klinik yönetimi yönlendirmek adına ortaya atılmış bir sınıflandırma sistemidir. Bu sebeple tanısız doğruluk ölçümleri (duyarlılık ve özgüllük) testin kesinliğinin tespiti için en uygun ölçümü yansıtmayabilir²⁰.

Çalışmamızda neoplazinin saptanmasında NBD'nin literatür verilerine kıyasla düşüklüğü (%40,3) dikkati çekmektedir. Chrabanska ve ark.'larının non-neoplastik, malign ve benign lezyonlar için ayrı ayrı tanısız doğruluk ölçümlerini uyguladıkları çalışmalarında bu kategoriler için NBD'leri %60-96 arasında saptanmışlardır²¹. Serimizde İİAS'de non-neoplastik tanısı alan hastaların (n=57) yanlış tanı aldıklarında büyük çoğunluğunun (n=26) benign lezyona ve yalnız 8 hastanın malign lezyona sahip olduğu görülmüş olup neoplazinin saptanmasında NBD düşüklüğünün buna bağlı olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile tükürük bezi lezyonlarında İİAS kullanımının, özellikle TBSRMS kullanılarak raporlanmasının, klasik morfolojik özellikler gösteren lezyonlarda yüksek tanısız doğruluk gösterdiği gösterilmiştir. Kistik yapıdaki lezyonlarda yetersiz tanı ya da ara tanı kategorilerinin (ÖBA, MPB) önlenmesi adına farklı alanlardan multipl numune alınmasının önemi vurgulanmalıdır.

Ayrıca, tükürük bezi lezyonlarında en çok tanı karışıklığına yol açan MEK'ler patoloğlar için her zaman ayırıcı tanıda yer almalıdır. TBSRMS, tükürük bezi lezyonlarında, özellikle ara tanılarda ve şüpheli lezyonlarda, tanı kategorizasyonu ve standardizasyonunu sağlamanın yanı sıra her tanı kategorisi için malignite riskini de belirterek hasta yönetimini yönlendirdiğinden tüm merkezler tarafından kullanılmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16 Mayıs 2023
Karar No: 2023-11/17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Savant D, Jin C, Chau K, et al. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. *Diagn Cytopathol* 2019;47(3):172–80.
2. Kala C, Kala S, Khan L. Milan system for reporting salivary gland cytopathology: An experience with the implication for risk of malignancy. *J Cytol* 2019;36(3):160–4.
3. Pahwa S, Panjwani P, Gnanapriya V. Reclassification of salivary gland aspirates based on “The Milan system for reporting salivary gland cytology”: A five-year retrospective study. *J Cytol* 2022;39(3):98.
4. Mairembam P, Jay A, Beale T, et al. Salivary gland FNA cytology: role as a triage tool and an approach to pitfalls in cytomorphology. *Cytopathology* 2016;27(2):91–6.
5. Wang Z, Zhao H, Guo H, An C. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol* 2022;130(11):849–59.
6. Katabi N, Wenig BM, Baloch Z, Field AS. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. In: Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, Barkan GA (eds). *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. 1st edition. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018. 1–9.
7. Faquin WC, Powers CN. Salivary Gland FNA: Anatomic, Clinical, and Technical Considerations. In: Rosenthal DL (ed). *Salivary Gland Cytopathology*. 1st edition. Springer

Science+Business Media, LLC; 2008. 17–28.

8. Salehi S, Maleki Z. Diagnostic challenges and problem cases in salivary gland cytology: A 20-year experience. *Cancer Cytopathol* 2018;126(2):101–11.
9. Singh S, Singh P, Auplish R, et al. Application of Milan system for reporting of salivary gland pathology and risk stratification: An institutional experience. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24(2):266.
10. Rossi ED, Faquin WC. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: The clinical impact so far. Considerations from theory to practice. *Cytopathology* 2020;31(3):181–4.
11. Allison DB, Smith AP, An D, et al. Assessing the diagnostic accuracy for pleomorphic adenoma and Warthin tumor by employing the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol* 2021;129(1):43–52.
12. Lee DY, Song S, Yang SK, et al. Prediction of Malignancy in Salivary Gland Tumors by a New Cytology Reporting System. *Ear, Nose Throat J* 2021;100(10):NP432–7.
13. Fisher R, Ronen O. Cytologic diagnosis of parotid gland Warthin tumor: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(10):2277–87.
14. Rammeh S, Romdhane E, Ksentini M, et al. Accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of salivary gland masses according to the Milan reporting system and to an in-house system. *Diagn Cytopathol* 2021;49(4):528–32.
15. Manucha V, Gonzalez MF, Akhtar I. Impact of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology on risk assessment when used in routine practice in a real-time setting. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(2):208–15.
16. Park JH, Cha YJ, Seo JY, Lim JY, Hong SW. A retrospective cytohistological correlation of fine-needle aspiration cytology with classification by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *J Pathol Transl Med* 2020;54(5):419–25.
17. Wang H, Fundakowski C, Khurana JS, Jhala N. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland Lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(12):1491–7.
18. Haberal Can İ, Yazıcı H, Ünlü İ, Uzunkulaoglu H, Samim E. Tükürük Bezi Lezyonlarında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klin J Med Sci* 2009;29(5):1230–4.
19. Rohilla M, Singh P, Rajwansi A, et al. Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology at a tertiary center with the application of the Milan system for risk stratification. *Cancer Cytopathol* 2017;125(10):767–75.
20. Reerds STH, Engen-van Grunsven ACH, Hoogen FJA, et al. Validation of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology and the diagnostic accuracy of FNA cytology for submandibular gland lesions. *Cancer Cytopathol* 2022;130(3):189–94.
21. Chrabanska M, Kiczmer P, Drozdowska B. Salivary gland lesions: diagnostic reliability and challenges of fine needle aspiration cytology. *Int J Clin Exp Pathol* 2021;14(1):54–62.

Pedriatrik Spinal Kitlelerin Retrospektif Analizi

Oğuz ALTUNYUVA¹, Pınar ESER OCAK², Şeref DOĞAN²,
M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU²

¹ Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Pedriatrik spinal tümörler tüm pedriatrik santral sinir sistemi tümörlerinin %10'undan azını oluşturmaktadır. Sıklıkla metastatik vasıfta olan bu tümörler spinal korda baskı yaparak nörolojik defisite ve dolayısıyla morbiditeye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi hasta sağ kalımını önemli oranda etkilemektedir. Çalışmamızda kliniğimizde Mayıs 2010– Kasım 2021 tarihleri arasında opere edilen pedriatrik yaş grubundaki spinal kitleli olgular retrospektif incelendi. 47 pedriatrik spinal kitle olgusu (26 E, 21 K) değerlendirildi. 24 (%51) olguda kitle ekstradural, 13 (%27,7) olguda intradural ekstrapedüller, 10 (%21,3) olguda ise intramedüller yerleşimliydi. En sık başvuru semptomu 41 (%87,2) olgu ile ağrı idi. 4 (%8,5) olguda biyopsi, 12 (%25,5) olguda subtotal eksizyon, 31 (%66) olguda total eksizyon yapıldı. En sık patolojiler; intradural ekstrapedüller yerleşimli (n=8; %17) dermoid-epidermoid tümör, ekstradural yerleşimli (n=7; %14,9) Ewing sarkomu ve intramedüller yerleşimli (n=6; %12,8) astrositoma olarak izlendi. Toplamda 7 (%14,9) olguya adjuvan kemoterapi; 1 (%2,1) olguya ise radyoterapi; 12 (%25,6) olguya ise kombine kemoradyoterapi prosedürü uygulandı. Ortalama 37,3± 32,7 ay olan takip süresi boyunca 7 (%14,9) olgu nüks/rezidü tümör, 3 (%6,4) olgu ise yara yeri enfeksiyonu sebebiyle tekrar opere edildi. Pedriatrik spinal tümörler neden olduğu morbiditeler, geç tanı konması ve dolayısıyla da erken ve etkili tedavi gerekliliği açısından nöroşirürji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Tedavi şekli tümörün patolojik tanısına göre yapılır ancak cerrahi rezeksiyon esastır. Etkin tedavi modalitelerinde cerrahinin yanı sıra adjuvan kemoterapi ve radyoterapi birlikte kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pedriatrik spinal tümör. Ependimoma. Astrositoma. Ewing Sarkomu. Nöroblastoma.

Retrospective Analysis of Pediatric Spinal Tumors

ABSTRACT

Pediatric spinal tumors account for less than 10% of all pediatric central nervous system tumors. These tumors, which are frequently metastatic, cause neurological deficit and morbidity by compressing the spinal cord. Early diagnosis and treatment significantly affect patient survival. In our study, patients with spinal tumors in the pediatric age group who were operated in our clinic between May 2010 and November 2021 were analyzed retrospectively. 47 pediatric spinal tumor cases (26M, 21F) were evaluated. The tumor was extradural in 24 (51%), intradural extramedullary in 13 (27.7%), and intramedullary in 10 (21.3%) cases. The most common presenting symptom was pain with 41 (87.2%) cases. Biopsy was performed in 4 (8.5%), subtotal excision was performed in 12 (25.5%), and total excision was performed in 31 (66%) cases. The most common pathologies were as follows: Intradural extramedullary localization (n=8; 17%) dermoid-epidermoid tumor, extradural localization (n=7; 14.9%) Ewing sarcoma and intramedullary localization (n=6; 12.8%) astrocytoma. Adjuvant chemotherapy in 7 (14.9%); Radiotherapy in 1 (2.1%); combined chemoradiotherapy procedure was applied to 12 (25.6%) cases. During the mean follow-up period of 37.3±32.7 months, 7 (14.9%) cases were reoperated for recurrent/residual tumors and 3 (6.4%) for wound infection. Pediatric spinal tumors have an important place in neurosurgery practice in terms of the morbidities they cause, late diagnosis and therefore the need for early and effective treatment. The treatment method is based on the pathological diagnosis of the tumor, but surgical resection is essential. In addition to surgery, adjuvant chemotherapy and radiotherapy should be used together in effective treatment modalities.

Keywords: Pediatric spinal tumors. Ependymoma. Astrocytoma. Ewing Sarcoma. Neuroblastoma.

Geliş Tarihi: 01.Haziran.2023

Kabul Tarihi: 03.Ekim.2023

Dr. Oğuz ALTUNYUVA
Bursa Çekirge Devlet Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bursa
Tel: 0543 912 84 32
E-posta: dr.oguzaltunyuva@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Oğuz ALTUNYUVA: 0000-0002-3450-0471
Pınar ESER OCAK: 0000-0003-0132-9927
Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-1994
M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065

Pedriatrik çağda kanser nadir olmasına rağmen beyin omurilik tümörleri lösemiden sonra en sık görülen çocukluk kanseri türüdür^{1,2}. Bununla beraber pedriatrik spinal tümörler nadir görülüp yetişkin çağa kıyasla farklar gösterir. Agresif ve sinsi seyirle ilerleyen bu patolojiler, nonspesifik bir sırt ağrısından akut ekstremitte güçsüzlüğüne değişen farklı klinik bulgular verebilir³⁻⁵. Bu değişken ve nonspesifik semptomatoloji tanısız gecikmeyi beraberinde getirebilir³.

Tümöral lezyonlar; intramedüller, intradural ekstrapedüller ve ekstradural yerleşim gösterebilir.

İntramedüller yerleşimi olan lezyonlarda %60 sıklıkla astrositomlar karşımıza çıkarken, ependimomlar %30 ile ikinci sıklıktadır⁶. İntradural ekstrapredüller yerleşimli tümörler ise schwannoma, meningioma, dermoid-epidermoid kistler, lipomlar olarak gözlemlenir⁶⁻⁸. Ekstrapredural yerleşimli tümörler için ise osteoid osteoma, kondrosarkoma, ewing sarkomu ve metastazlar örnek verilebilir^{3,6,9-11}.

Lezyonların cerrahisi sonrası kemoradyoterapi rejimleri uygulanır¹². Pediatrik popülasyonda görülmesi, tanısız gecikmeler, adjuvan terapilerin komplikasyonları sebebiyle olgularda optimal tedavi sonuçlarının elde edilebilmesi için pediatrik nöroonkoloji, nöropatoloji, radyasyon onkolojisi, pediatrik nöronkoloji, nörofizyoloji ve rehabilitasyon uzmanlarının koordineli ve multimodal tedavi rejimi uygulaması gereklidir^{12,13}.

Çalışmamızda kliniğimizde opere ettiğimiz pediatrik spinal tümürlü olgularımızın uzun dönem sonuçlarını güncel literatür bilgileri ile inceledik.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Mayıs 2010- Kasım 2021 tarihleri arasında opere edilen 16 yaş ve altında 47 pediatrik spinal tümör olgusu, semptom, bulgu, radyolojik incelemeler, operasyon teknikleri, komplikasyonlar, patoloji sonuçları ve neoadjuvan tedavi protokolleri açısından retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi etik kurulundan 202-1/27 nolu ve 11.01.2023 tarihli onayı alındı.

Tüm olgular preoperatif dönemde spinal kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelendi. Ekstrapredural yerleşimli kemik dokuyu destrükte eden patolojilerde ise ek olarak spinal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri yapıldı. Olgular intramedüller, intradural ekstrapredüller ve ekstrapredural yerleşimli patolojilerine göre ayrı ayrı gruplandı. Olguların nörolojik durumları modifiye McCormick skalası ile saptandı (Tablo I). Preoperatif, postoperatif 1.gün ve 6.ay McCormick skorları tespit edildi. Tüm olgular opere edildi ve patoloji sonuçlarına göre hastalar, adjuvan terapi açısından radyasyon onkolojisi ve pediatrik medikal onkolojiye yönlendirildi. Hastaların uzun dönem sağ kalımları, ek cerrahi gereklilikleri ve nörolojik tablolarındaki değişiklikler incelendi.

Tablo I. Modifiye McCormick skalası.

Derece	Semptom/Bulgu
1	Nörolojik olarak sağlam, normal ambulasyon, minimal dizestezi
2	Hafif motor veya duyuşsal defisit, fonksiyonel bağımsızlık
3	Orta düzeyde defisit, fonksiyonel sınırlılık, yardım ihtiyacı
4	Şiddetli motor veya duyuşsal defisit, sınırlı işlev, bağımlı
5	Parapleji veya kuadrupleji

İstatistiksel analiz, GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Farklı grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey'nin post hoc testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 47 hasta dahi edilmiştir. 26 (%55,3) olgu erkek, 21 (%44,7) olgu ise kadın cinsiyette idi. Olgular radyolojik incelemelerine göre intramedüller, intradural ekstrapredüller ve ekstrapredural olmak üzere gruplandı (Şekil 1). Yerleşim yerlerine göre 10 (%21,3) olgu intramedüller, 13 (%27,7) olgu intradural ekstrapredüller, 24 (%51) olgu ise ekstrapredural yerleşimli idi. Ortalama yaş yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde sırası ile 87,1±62,7, 133,4±49,5, 119,8±39,5 ay idi. En sık başvuru semptomu tüm olgularda ağrı olup sırasıyla 7 (%70), 13 (%100), 21 (%87,5) olguda saptandı. Olguların semptom süresi ise sırasıyla 3,0±3,8, 8,5±4,8, 8,4±5,7 ay idi. Ortalama takip süresi ise 28,5±28,7, 39,5±29,8, 39,8±36,7 ay olarak saptandı (Tablo II).



Şekil 1:

Radyolojik incelemelere göre pediatrik spinal tümörlerin sınıflandırılması. A) İntramedüller yerleşimli servikal astrositoma olgusunun sagittal T2 sekans MRG kesitte görünümü. B) İntradural ekstrapredüller yerleşimli torakal dermoid kist olgusunun sagittal T2 sekans MRG kesitte görünümü. C) Ekstrapredural yerleşimli kordoma olgusunun sagittal BT kesitinde görünümü.

İntramedüller yerleşimli tümörlerin 5 (%50)'i total, 3 (%30)'ü subtotal eksize edildi. 2 (%20) olguda ise biyopsi uygulandı. İntradural ekstrapredüller tümürlü olgularda ise 10 (%76,9) olguda total 3 (%23,1) olguda ise subtotal eksize edildi. Ekstrapredural yerleşimli tümürlü olguların ise 16 (%66,7)'sında total, 6 (%25)'sında subtotal eksize edildi, 2 (%8,3) olguda ise biyopsi uygulandı. İntramedüller, intradural ekstrapredüller ve ekstrapredural tümürlü olgularda sırasıyla 1 (%10), 2 (%23,1), 4 (%16,7) olguda rekürrens nedeniyle reoperasyon yapıldı. 7

Pediyatrik Spinal Kitleler

(%29,2) ekstradural yerleşimli tümör olgusunda omurga stabilizasyonu teknikleri de ek olarak uygulandı. Tüm gruplar dahil edildiğinde 3 (%6,4) olgu yara yeri enfeksiyonu nedeniyle reopere edilerek antibiyoterapi aldı. Toplamda 7 (%14,9) olguya adjuvan kemoterapi; 1 (%2,1) olguya radyoterapi; 12 (%25,6) olguya ise kombine kemoradyoterapi prosedürü uygulandı. Tüm gruplar değerlendirildiğinde en yüksek kür oranı %76,9 ile intradural ekstrapedüller tümörlü olgularda sağlanır iken en yüksek eksizyon oranı ise ekstradural yerleşimli tümörlerde %12,5 ile görüldü (Tablo III).

Tablo II. Olguların demografik özellikleri ve preoperatif bulgular.

	İntramedüller (n=10)	İntradural ekstrapedüller (n=13)	Ekstradural (n=24)
Olgu sayısı (%)	10(21,3)	13(27,7)	24(51)
Cinsiyet:			
Kız (%)	4(40)	5(38,4)	12(50)
Erkek (%)	6(60)	8(61,6)	12(50)
Yaş (ay)	87,1±62,7	133,4±49,5	119,8±39,5
Semptom/Bulgu:			
Ağrı (%)	7(70)	13(100)	21(87,5)
Sfinkter kusuru (%)	4(40)	5(38,4)	6(25)
Hipoestezi (%)	4(40)	4(30,8)	9(37,5)
Motor defisit (%)	7(70)	7(53,8)	16(66,7)
Semptom süresi (ay)	3,0±3,8	8,5±4,8	8,4±5,7
Spinal yerleşim:			
Servikal (%)	4(40)	3(23,1)	1(4,1)
Servikotorakal (%)	2(20)	-	2(8,3)
Torakal (%)	3(30)	1(7,7)	10(41,7)
Torakolomber (%)	1(10)	2(15,4)	2(8,3)
Lomber (%)	-	4(30,8)	4(16,7)
Lumbosakral (%)	-	3(23,1)	3(12,5)
Sakral (%)	-	-	2(8,3)
Ek hastalıklar			
NF-1 (%)	-	1(7,7)	1(4,1)
FMF (%)	1(10)	1(7,7)	-
JRA (%)	-	1(7,7)	1(4,1)
ITP (%)	1(10)	-	-
Talasemi (%)	-	-	1(4,1)
Takip süresi (ay)	28,5±28,7	39,5±29,8	39,8±36,7

İntramedüller tümörlü olgularda en sık görülen patoloji 6 (%60) olgu ile astrositom idi. İntradural ekstrapedüller tümörlü olgularda 8 (%61,6) olgu ile dermoid/epidermoid tümör görülürken; ekstradural yerleşimli tümörü olan olgularda ise en sık görülen patolojiler 7 (%29,2) olgu ile Ewing sarkomu ve 6 (%25) olgu ile anevrizmal kemik kistleri idi (Tablo IV).

Tablo III. Cerrahi prosedürler, komplikasyonlar, adjuvan tedavi protokolleri ve uzun dönem takip sonuçları.

	İntramedüller (n=10)	İntradural ekstrapedüller (n=13)	Ekstradural (n=24)
Uygulanan Cerrahi:			
Total eksizyon (%)	5(50)	10(76,9)	16(66,7)
Subtotal eksizyon (%)	3(30)	3(23,1)	6(25)
Biyopsi (%)	2(20)	-	2(8,3)
Ek cerrahi:			
Rekürrens (%)	1(10)	2(15,4)	4(16,7)
Stabilizasyon (%)	-	-	7(29,2)
Komplikasyon:			
Yara yeri enfeksiyonu (%)	1(10)	1(7,7)	1(4,1)
Adjuvan tedavi:			
Kemoterapi (%)	-	1(7,7)	6(25)
Radyoterapi (%)	-	1(7,7)	-
Kemoradyoterapi (%)	4(40)	-	8(33,3)
Survey:			
Kür (%)	5(50)	10(76,9)	11(45,9)
Adjuvan tedavi süreleri yada tedavisiz takip (%)	4(40)	3(23,1)	10(41,7)
Ex (%)	1(10)	-	3(12,5)

Tablo IV. Patoloji sonuçlarının değerlendirmesi.

İntramedüller yerleşimli (n=10)		İntradural ekstrapedüller yerleşimli (n=13)		Ekstradural yerleşimli (n=24)	
Patoloji	Olgu(%)	Patoloji	Olgu(%)	Patoloji	Olgu(%)
Astrositoma	6(60)	Dermoid/Epidermoid Tm	8(61,6)	Ewing Sarkomu	7(29,2)
Ependimoma	2(20)	Miksoepitel ependimoma	3(23,1)	Anevrizmal kemik kisti	6(25)
Ganglioglioma	2(20)	Nörofibroma	1(7,7)	Lenfoma	4(16,7)
		Meningioma	1(7,7)	Nörofibroma	2(8,3)
				Osteoid osteoma	1(4,1)
				Kavernöz hemanjioma	1(4,1)
				Kordoma	1(4,1)
				Malign periferik sinir kılıfı tümörü	1(4,1)
				Nöroblastoma	1(4,1)

Olguların preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 6.ay ortalama McCormick skorları değerlendirildiğinde sırasıyla intramedüller yerleşimli patolojilerde 2,3, 3,0, 2,7 sonuçları elde edildi. İntradural ekstrapedüller tümörlü olgularda 1,46, 1,38, 0,85 saptanırken ekstradural yerleşimli tümörlerde ise 2,21, 2,13, 1,46 olarak saptandı. İntramedüller, intradural ekstrapedüller ve ekstradural tümörlerin Mc Cormick skorları arasında istatistiksel ilişki değerlendirildiğinde grup içinde sırasıyla p=0.724; p=0.4979; p=0.3155, gruplar arasında ise p=0.413 sonuçlarını elde ettik. Sonuçlarımızı göre hem gruplar arasında hem de grup içi değerlendirmelerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo V).

Tablo V. Preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 6.ay ortalama Mc Cormick skorları.

	Intramedüller (n=10)	Intradural ekstrapomedüller (n=13)	Ekstrapural (n=24)
Preoperatif McCormick skoru	2,3	1,46	2,21
Postoperatif 1. Gün McCormick skoru	3,0	1,38	2,13
Postoperatif 6. Ay McCormick skoru	2,7	0,85	1,46

Tartışma ve Sonuç

Pediyatrik spinal tümörler lokal ve agresif seyreden ve klinik olarak sinsi bir seyir ile ilerleyen patolojilerdir^{2,9}. Özellikle metastatik hastalıklar ile kıyaslandığında omurga ve omuriliğin tümörleri nadir görülen bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır ve pediyatrik spinal tümörler tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin %10'unu oluşturur^{6,9,14}. Başlangıç genellikle kronik nonspesifik semptomlarla ortaya çıkar ve intra ya da ekstrapural neoplastik lokalizasyona bağlı farklılık gösterebilir^{2,6}. Çocuklarda iki haftadan uzun süren sırt ağrısı, ateş, kilo kaybı gibi semptomlarla ilerleyebileceği gibi akut gelişen ekstremitelerde güçsüzlüğü kliniği de verebilir^{3-5,15-18}. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavisinden oluşan multimodal tedavi stratejisi uygulanmalıdır^{12,13}. Bu sebeple hastaların erken tanısının konulup kapsamlı rezeksiyon sağlayan bir cerrahi ile takibinde uygulanacak adjuvan kemoradyoterapinin hızlı planlanması gerekmektedir².

Crawford ve ark'nın pediyatrik primer spinal kord tümörleri hakkındaki çalışmasında olguların %60'ında başvuru semptomu en sık olarak sırt ağrısı idi¹⁹. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru semptomu 41 (%87,2) olgu ile omurga ağrısı idi. Semptomlar açısından değerlendirdiğimizde, verilerimiz literatürle uyumlu idi^{3,5,9,18,20}. Bu sebeple özellikle pediyatrik popülasyonda travma etyolojisi olmaksızın 2 haftadan uzun süren omurga ağrısı mevcutsa, olası spinal tümöral lezyonlar açısından spinal MRG incelemesi yapılmasını önermekteyiz.

Omuriliğin değerlendirilmesinde kontrastlı MRG serileri önem teşkil eder³. Özellikle metastatik lezyonları olan olgularda leptomenigeal tutulum açısından tüm merkezi sinir sisteminin incelenmesi, batın ve toraks incelemeleri ile lezyonların primer odaklarının saptanarak pediyatrik radyologlarca değerlendirilmesi hastaya uygulanacak tedavi modalitelerini yönlendirecektir^{3,6,13}. Kemik tutulumu-

nun olduğu vakalar ile spinal instabilite açısından değerlendirmesi gereken olgularda bilgisayarlı tomografi incelemeleri de cerraha fikir vermektedir^{6,21}. Çalışmamızda ekstrapural yerleşimli tümörü olan 2 olguda biyopsi yapıldı. Bu olguların birinde batın-toraks invazyonu mevcuttu, diğerinde ise leptomenigeal tutulum saptanmıştı. 7 ekstrapural yerleşimli tümör olgusunda ise omurga stabilizasyonu, rezeksiyon cerrahisine ek olarak uygulandı. Literatürü verilerimizle beraber incelediğimizde uygulanacak cerrahi teknikler açısından, pediyatrik radyologlarca değerlendirilen ayrıntılı radyolojik incelemelerin önemini vurgulamak istemekteyiz.

Çalışmamızda 4 (%8,5) olguda biyopsi, 12 (%25,5) olguda subtotal eksizyon, 31 (%66) olguda total eksizyon yapıldı. Olgularımıza uyguladığımız cerrahi tekniklerin seçiminde; ek defisitten kaçınarak mümkün olduğunca etkin ve yeterli cerrahi dekompresyonu sağlayabilmek ve de omurga stabilitesini korumak etkili oldu. Bu yönleriyle baktığımızda pediyatrik spinal tümörlerin cerrahi tedavisinde; hastanın genel durumu, tümörün patolojik doğası, hastanın cerrahiye tolere edebilirliği, metastatik lezyonlarda primer tanısının varlığı, merkezi sinir sisteminde farklı yerlerde tutulumlar gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca patolojinin total ya da subtotal rezeksiyonu, cerrahi sonrası gelişebilecek omurga instabilitesi, intraoperatif nöromonitörizasyon uygulaması ile gelişebilecek ek defisit uyarılarına karşı cerrahinin sınırlandırılması, cerrahin peroperatif çok yönlü değerlendirmelerini etkileyerek operasyonun kapsamını yönlendireceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 10 olguda intramedüller tümör saptandı. Çalışmamızdaki intramedüller tümörlü olgu sayısının azlığı sebebiyle değerlendirmemizin objektif olmayacağını düşünmekle beraber literatürde belirtildiği üzere ependimoma gibi kapsüllü ve total rezeksiyon imkanı infiltratif astrositomalardan daha kolay olan olgularda gross total bir rezeksiyonun uygun olacağını düşünüyoruz¹⁸. Ayrıca infiltratif karakterdeki derecesi yüksek astrositoma gibi patolojilerin cerrahi tedavisinde yeterli dekompresyon/biyopsi sonrası adjuvan tedavi modalitelerinin uygulanmasının daha uygun olduğunu düşünüyoruz.

Özellikle intramedüller yerleşimli olgularda intraoperatif nöromonitörizasyon kullanımı postoperatif gelişebilecek nörolojik defisit riskini azaltmaktadır^{22,23}. Duyarlılığı ve güvenilirliği %95 olarak saptanmakla birlikte⁵, intraoperatif izlemin tümör rezeksiyonunu sınırlayabileceği literatürde belirtilmektedir²⁴. Çalışmamızda tüm intramedüller yerleşimli lezyonlarda intraoperatif nöromonitörizasyonu kullandık. Ependimoma gibi kapsüllü ve total rezeksiyon imkânının olduğu olgularda ya da biyopsi/subtotal rezeksiyon planlanan infiltratif glial

Pediyatrik Spinal Kitleler

tümör vakalarında güvenli cerrahi olanağı sağlaması açısından tüm intramedüller lezyonlarda uygulanmasını önermekteyiz.

Pediyatrik spinal tümörlü olgularının çoğu için optimal tedavi rejimi belirlenmemiştir. Hem tümörün etkileri hem de tedavisi ile ilgili uzun süreli sekeller yaygındır²⁵⁻²⁷. Radyoterapinin dozu, etkinliği ve yan etkilerinin azaltılması hakkında çalışmalar sürmektedir¹³. Bununla birlikte kemoterapinin, radyasyon tedavisinin uygulanmasında bir gecikmeye veya azalmaya izin vermedeki rolü araştırılmaktadır¹³. Özellikle küçük çocukların büyüme ve gelişimindeki etkileri, hematolojik açıdan gelişebilecek yan etkiler ve sekonder malign lezyonlar açısından kemoradyoterapi rejimlerinin yönetimi karmaşıktır ve multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir^{12,13}. Çalışmamızda ekstradural yerleşim karakteri gösteren lenfoma, Ewing sarkomu gibi patolojilerde ve total rezeksiyonun uygun olmadığı intramedüller yerleşimli glial patolojilerde adjuvan tedavi rejimleri uygulandı. Yeterli cerrahi dekompresyon ile kombine edilen adjuvan tedavi protokollerinin sağ kalımda etkin bir yaklaşım olduğu ve cerrah-medikal onkolog koordinasyonunun sağlanacağı multidisipliner bir merkezde tedavinin planlanması yönünde literatür ile hemfikiriz.

Modifiye McCormick skalası, spinal tümörlü olguların nörolojik durum değerlendirilmesinde kullanılır ve olguların outcome'ı açısından bilgi vermektedir²⁸. Çalışmamızda olguların nörolojik defisitlerini Modifiye McCormick skalası ile değerlendirdik. Preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 6. ay değerlendirildiğinde hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. 2012 yılında Bansai ve arkadaşlarının pediyatrik intramedüller spinal kord tümörleri üzerine yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi nörolojik durumun ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçları histolojik değerlendirmeden daha fazla öngördüğü sonucuna varmışlardır²⁹. Bu açıdan bakıldığında olguların başvuru esnasındaki mevcut nörolojik durumunun postoperatif nörolojik durumu hakkında belirleyici bir faktör olduğunu ve tanı konulması sonrası nörolojik defisitler artmadan mümkün olduğunca erken cerrahi planlamanın yapılmasını öneriyoruz.

Pediyatrik spinal tümörler neden olduğu morbiditeler, geç tanı konması ve dolayısı ile de erken ve etkili tedavi gerekliliği açısından nöroşirürji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Ağrı pediyatrik spinal tümörlü olgularda en sık karşılaşılan semptom olup özellikle çocukluk çağında travma olmadan başlayan omurga ağrılarının etyolojisi spinal MRI ile araştırılmalıdır. Tedavi şekli tümörün patolojik tanısına göre yapılır ancak cerrahi rezeksiyon esastır. Etkin tedavi modalitelerinde cerrahinin yanı sıra adjuvan kemoterapi ve radyoterapi birlikte kullanılmalıdır. Rezeksiyon miktarı, cerrahi sırasındaki nörolojik

durum ve tümörün histopatolojik tanısı klinik son durumun ana belirteçleridir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu

Onay Tarihi: 11.01.2023

Karar No: 202-1/27

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.Ö.T., Ş.D.; Veri toplama ve işleme: O.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: O.A., P.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: O.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Childhood Brain and Spinal Cord Tumors Treatment Overview (PDQ®): Patient Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. 2021 Jan 12.
2. Hani U, Tebha SS, Bakhski SK, Shamim MS. Intramedullary spinal cord lesions in children. J Park Med Assoc. 2021; 71(2(B)):775-7.
3. Huisman TAGM. Pediatric tumors of the spine. Cancer Imaging. 2009; 9 Spec No A(Special Issue A):S45-8.
4. Graham GN, Browne H. Primary bony tumors of the pediatric spine. Yale J Biol Med. 2001; 74(1):1-8.
5. Rijs K, Klimek M, Scheltens-de Boer M, Biesheuvel K, Herhangi BS. Intraoperative neuromonitoring in patients with intramedullary spinal cord tumor: A systematic review, meta-analysis and case series. World Neurosurg. 2019; 125:498-510.
6. Marazzo A, Cacchione A, Rossi S et al. Intradural pediatric spinal tumors: An overview from imaging to novel molecular findings. Diagnostics (Basel). 2021; 18:11(9):1710.
7. Massimi L, Chaves TMF, Sop FYL, Frassanito P, Tamburrini G, Caldarella M. Acute presentations of intradural lipomas: case reports and a review of tje literature. BMC Neurol. 2019; 19(1):189.
8. Wang K, Zhao J, Zhang Y, Su Y. Pediatric intramedullary schwannoma with syringomyelia: a case report and literature review. BMC Pediatr. 2018; 18(1):374.
9. Luzzati A, Scrotto G, Cannavo L et al. En bloc resection in patients younger than 16 years affected by primary spine tumors: indications, results and complications in a series of 22 patients. Eur Spine J. 2020; 29(12):2135-47.
10. Müngen E, Kurucu N, Kutluk T, Oğuz KK, Söylemezoğlu F, Yalçın B. Primary spinal multifocal intradural-extramedullary Ewing sarcoma in children: Presentation od a case and review of the literature. Turk J Pediatr. 2021; 63(6):1084-90.
11. Chen CW, Chen IH, Hu MH et al. Primary intradural extramedullary spinal mesenchymal chondrosarcoma: case report and literature review. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Sep 4; 20(1):408.
12. Egiz A, Kannan S, Asl SF. The impact of surgical resection and adjuvant therapy on survival in pediatric patients with atypical teratoid/raboid tumor: Systematic review and pooled survival analysis. World Neurosurg. 2022; 164:216-27.
13. Childhood Brain and Spinal Cord Tumors Treatment Overview (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. In: PDQ Cancer Information

- Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. 2021 Oct 8.
14. Joaquim AF, Ghizoni E, Valadares MGC, Appenzeller S, Aguiar SDS, Tedeschi H. Spinal tumors in children. *Rev Assoc Med Bras.* 2017; 63(5):459-65.
 15. Berrman R, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelso's textbook of pediatrics*, 15th edn. Philadelphia:W.B. Saunders Company; 1996.
 16. Beer SJ, Menezes AH. Primary tumors of the spine in children: Natural history, management, and long-term follow-up. *Spine.* 1976; 22(6):649-58.
 17. Fenoy AJ, Greenlee JD, Menezes AH et al. Primary bone tumors of the spine in children. *J Neurosurg.* 2006; 105(4 Suppl):252-60.
 18. Azad TD, Pendharkar AV, Pan J et al. Surgical outcomes of pediatric spinal cord astrocytomas: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2018; 22(4):404-10.
 19. Crawford JR, Zaninovic A, Santi M et al. Primary spinal cord tumors of childhood: Effects of clinical presentation, radiographic features and pathology on survival. *J Neurooncol.* 2009; 95(2):259-69.
 20. Abrar W, Sarmast A, Singh ARS, Khursheed N, Ali Z. Aneurysmal bone cysts of spine: An enigmatic Entity. *Neurol India.* 2020; 68(4):843-49.
 21. Weber MA, Bazzocchi A, Nöbauer-Huhmann IM. Tumors of the spine: When can biopsy be avoided?. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2022; 26(4):453-68.
 22. Oya J, Burke JF, Vogel T, Tay B, Chou D, Mummaneni P. The accuracy of multimodality intraoperative neuromonitoring to predict postoperative neurologic deficits following cervical laminoplasty. *World Neurosurg.* 2017;106:17-25.
 23. Siller S, Szelényi A, Herlitz L, Tonn JC, Zausinger S. Spinal cord hemangioblastomas: significance of intraoperative neurophysiological monitoring for resection and long-term outcome. *J Neurosurg Spine* 2017;26(4): 483-93.
 24. Wang L, Li T, Gong M et al. Intramedullary cervical spinal cord teratoma. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(18):e20107.
 25. Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15):2625-34.
 26. Reimers TS, Mortensen EL, Nysom K, Schmiegelow K. Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(6):1086-91.
 27. Iuvone L, Peruzzi L, Colosimo C, et al. Pretreatment neuropsychological deficits in children with brain tumors. *Neuro Oncol.* 2011; 13(5):517-24.
 28. Bellut D, Burkhardt JK, Mannion AF, Porchet F. Assessment of outcome in patients undergoing surgery for intradural spinal tumor using the multidimensional patient-rated Core Outcome Measures Index and the modified McCormick Scale. *Neurosurg Focus.* 2015; 39(2):E2.
 29. Bansal S, Suri A, Borkar SA, Kale SS, Singh M, Mahapatra AK. Management of intramedullary tumors in children: analysis of 82 operated cases. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:2063-9.

D Vitamininin Fingolimod Tedavisi Alan Multipl Skleroz Hastaları Üzerine Etkisinin Araştırılması

Furkan SARIDAŞ, Sarra Hamide LAZRAK, Emine Rabia KOÇ, Ömer Faruk TURAN

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

ÖZET

Multipl skleroz (MS), genç erişkin yaşta başlayan merkezi sinir sisteminin kronik, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın önde gelen nedenidir. D vitamininin immünomodülatör özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Eksikliği MS gelişimi için çevresel bir risk faktörü olarak tanımlanmakta ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı fingolimod tedavisi alan MS tanılı hastalarda başlangıç vitamin D düzeyleri ve replasman tedavisi ile hastalığın klinik ve radyolojik sonlanımı arasındaki ilişkiyi belirlemektir. 2015-2023 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 214 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif değerlendirildi. Vitamin D düzeyi verileri tedavi öncesi için 132 ve replasman tedavisi için 98 hastada analiz edildi. Sonlanım parametreleri; radyolojik aktivasyon, yıllık atak oranı, yeni atak gelişmesi, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)'nde progresyon ve hastalık aktivitesine dair kanıtın olmaması-3 (NEDA-3) olarak belirlendi. Fingolimod tedavisi başlangıcında vitamin D düzeyleri ile hastalığın klinik veya radyolojik aktivasyonu veya progresyonu ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Vitamin düzeyi düşük olan hastalarda replasman tedavisi ile >30 µg/L sağlanamayan hastalarda belirlenen sonlanım parametrelerinde farklılık saptanmadı. Yüksek hastalık aktivasyonu olan alt grup değerlendirildiğinde de olumlu yönde herhangi bir fark ve değişim gözlemlenmedi. Sonuç olarak başlangıçtaki düşük serum vitamin D düzeyi veya yetersiz replasmanı ile klinik ve radyolojik kötüleşme arasında ilişki saptanmadı. Ancak sonuçları etkileyebilecek diğer risk faktörlerinin ve türk popülasyonuna özgü genetik polimorfizmlerin de değerlendirildiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz. Vitamin D. Terapötik tedavi. Fingolimod.

Investigation of the Effect of Vitamin D On Multiple Sclerosis Patients Using Fingolimod

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, and neurodegenerative disease of the central nervous system that begins in young adulthood. MS is the leading cause of non-traumatic disability in young adults. Vitamin D is known to have immunomodulatory properties, and its deficiency has been identified as an environmental risk factor for the development of MS and has been associated with disease activation. This study aimed to determine the effects of initial vitamin D levels and replacement on clinical and radiological outcome parameters of patients with MS diagnosed with fingolimod treatment. The medical records of 214 patients we followed up in our center for eight years were evaluated retrospectively. Vitamin level data were analyzed in 132 patients for pretreatment, 130 during treatment, and 98 for replacement therapy. Endpoints were radiological activation, annual attack rate, new attack, progression in EDSS, and no evidence of disease activity-3 (NEDA-3). No correlation was found between the initial vitamin D levels and clinical or radiological activation or progression of the disease in patients receiving fingolimod therapy. In patients with low vitamin levels, no difference was found in the outcome parameters of patients whose replacement therapy could not reach the desired values. No positive difference was observed when the subgroup with high disease activation was evaluated. In conclusion, no correlation was found between initial low serum vitamin D level or inadequate replacement and clinical and radiological worsening. However, there is a need for more comprehensive studies in which other risk factors and genetic polymorphisms specific to the Turkish population are evaluated.

Keywords: Multiple sclerosis. Vitamin D, Therapeutic treatment. Fingolimod.

Geliş Tarihi: 03.Ağustos.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Dr. Furkan SARIDAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
16059 Görükle / BURSA.
Tel.: 0545 774 16 16, 0224 295 17 71
E-posta: furkansaridas@uludag.edu.tr,
furkansaridas@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Furkan Sarıdaş: 0000-0001-5945-2317
Sarah Hamide Lazrak: 0000-0001-5596-5246
Emine Rabia Koc: 0000-0002-0264-7284
Ömer Faruk Turan: 0000-0002-6752-1519

Multipl skleroz (MS), genç erişkin yaşta başlayan merkezi sinir sisteminin kronik, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın önde gelen nedenidir. Hastalığın en sık görülen formu olan ataklarla ve remisyonlarla ilerleyen formdur. T ve B hücreleri hem inflamasyonda hem de nörodejenerasyonda rol alırlar. Günümüzde kullanılan immünomodülatör ajanlar bu hücreler üzerinden inflamatuvar mekanizmalara etki eder.

Hastalığın etiyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin hastalık gelişme riskini belirlediğine dair

artan kanıtlar vardır. Gözlemsel çalışmalar, düşük serum 25-OH D vitamin düzeyleri ile MS gelişimi riskini arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. MS patogenezindeki basamakların daha detaylı incelenmesi ile D vitamininin patogeneze önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu durum son yıllarda ilgi konusudur. D vitaminin hastalık gelişiminden koruyucu etkisini, inflamasyon ve dejenerasyon süreçlerine etkilerini ortaya koymak için bir çok çalışma yapılmıştır. Eksikliğinde yerine koyma (replasman) tedavisi ve ek (takviye) tedavi için kanıtlar sunulmuş ve kullanımına giderek daha fazla dikkat edilmesi önerilmektedir.

D vitamini iki dönüşüm basamağından sonra aktif formunun olduğu yağda çözünen bir vitamindir. Genellikle karaciğerde kalsidiol (25(OH) D)'e, böbreklerde ise kalsitriol (1,25(OH) D₂)'e dönüştürülür. Kalsitriol aktif steroid-hormon formudur ve D vitamini reseptörü ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonrası hücre içinde etkisi ortaya çıkmış olur. Ancak durumunu en iyi yansıttığı için D vitaminin serumda ölçümü kalsidiol ile yapılır. Eksikliği önlemek veya tedavi etmek için ise kolekalsiferol kullanılır.

D vitamini, kalsiyum fizyolojisinin düzenlenmesi yanı sıra MSS gelişimi, hücre çoğalması, apoptoz, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve bağışıklık tepkilerinin modülasyonu için kritik öneme sahiptir.¹ D vitamini ve metabolitleri, genellikle reseptörü ile etkileşim yoluyla çeşitli bağışıklık hücrelerinin fenotipini ve işlevini değiştirir.² Lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu, T helper hücre farklılaşması gibi bağışıklık cevabında düzenleyici etkisi olduğundan MS patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar son yıllarda belirtildi.³

D vitamini takviyesi ile IL-17 seviyelerinin değiştiği, bu sitokinleri üreten CD4⁺ T hücrelerinin bellek ve naif CD4⁺ T-hücrelerine oranını değiştirebildiği, IL-12 ve IL-23 gibi Th1 ve Th17 hücre indükleyen sitokinlerin salınımının azaldığını, IL-10 ve CCL22 üretimini arttığı gösterilmiştir. Plazma hücresi farklılaşmasını ve bellek B hücresi oluşumu gibi mekanizmaları inhibe ederek patogeneze üzerinde etkileri olabileceği belirtilmiştir. D vitamini MS gelişimi riskine katkıda bulunan çevresel bir risk faktörü olmasının yanı sıra aynı zamanda hastalık aktivitesini ve ilerlemesini de modüle edebilir. Çeşitli çalışmalarda düşük D vitamini serum seviyeleri artan nöks oranı, artan sakatlık ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) artan lezyon yükü ile ilişkilendirilmiştir.² Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın aktivasyonu ve progresyonu üzerine çelişkili sonuçlar vardır.^{4,5}

Bu çalışmada fingolimod tedavisi alan hastalarda başlangıç vitamin D düzeyi ile ve ayrıca düzeyi düşük olan hastalarda replasman tedavisi sonrası hastalığın klinik ve radyolojik aktivasyonu arasındaki ilişkinin ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Merkezimiz MS polikliniği'nde 2015-2023 yılları arasında MS tanısı (ICD kod: G35) ile takip edilen ve en az 6 ay fingolimod tedavisi kullanan 18 yaş üzeri toplam 214 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif değerlendirildi. Fingolimod tedavisi başlangıcı öncesi 1 yıl içinde ve tedavi süresince çalışılan serum 25-OH D vitamini değerleri olan hastalar değerlendirmeye alındı. D vitamini replasmanı verilen hastaların replasman aldıkları süre içerisinde veya replasman bittikten sonra ilk 3 ay içerisinde bakılan serum 25-OH D vitamin düzeyleri değerlendirme dışı bırakıldı. Bu şartlara uygun olarak tedavi öncesi 1 yıl içinde 25-OH D vitamin düzeyi bakılan 132 ve replasman tedavisi sonrası bakılan 98 hastanın verileri analiz edildi. Fingolimod tedavisi altında sonlanım noktaları radyolojik aktivasyon, yıllık atak oranı, yeni atak gelişip gelişmemesi, EDSS'de progresyon ve yeni atak gelişimi + EDSS'de progresyon + radyolojik aktivasyon kriterlerinin üçünü de içeren NEDA-3 olarak belirlendi. Radyolojik aktivasyon; yılda en az 1 kez MS protokolüne uygun çekilen MR'da yeni t2 hiperintens lezyon veya yeni Gd(+) kontrast tutan lezyon gelişmesi, yıllık atak oranı; klinik olarak kanıtlanmış atak sayısının takip edilen yıl sayısına oranı ve EDSS'de progresyon; EDSS \geq 1,5 için takip eden nörolojik muayenelerde sebat eden 1 puan ve üzeri, EDSS=1 için ise 1,5 puan ve üzeri artış olarak tanımlandı. Fingolimod tedavisi öncesi erişkinler için yetersiz 25-OH D vitamin düzeyi olarak kabul edilen 30 μ g/L altında olan hastalar ve bu hastalardan replasman sonrası en az 6 ay \geq 30 μ g/L düzeyine ulaşılanların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirildi. Ayrıca sonlanım noktalarına D vitamini düzeyleri dışında etki edebilecek fingolimod tedavisi öncesi yıllık atak oranı yüksekliği ve hastalık tanı süresinin belirtilen parametrelere etkisi değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya frekans ve yüzde olarak sunuldu. Veriler, normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Eşleştirilmiş veriler Wilcoxon işaretli sıralama testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında tekrarlanan ölçümlerin karşılaştırılması, bazal ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim= (son ölçüm - ilk ölçüm)/ ilk ölçüm) hesaplanarak yapıldı. Kategorik değişkenler gruplar arasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. P< 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

analizler IBM SPSS ver. 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

154 kadın 60'ı erkek olmak üzere toplam 214 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $34,59 \pm 10,64$ idi. Tanıdan fingolimod tedavisine kadar geçen ortalama süre $6,48 \pm 4,34$ yıl ve fingolimod maruziyet süresi $28,92 \pm 20,83$ aydı. Bu EDSS ortalaması için $2,42 \pm 1,4$ ve $2,61 \pm 1,64$ idi. Ortalama atak sayısı fingolimod öncesi $2,39 \pm 1,35$, tedavi sırasında ise $0,15 \pm 0,39$ idi. Tedavi öncesi yıllık atak oranı $0,57 \pm 0,57$, tedavi sırasında $0,10 \pm 0,4$ idi. D vitamini replasmanı sonrası replasmana bağlı herhangi bir yan etki saptanmadı. Replasman sonrası vitamin düzeyi toksikasyon ile ilişkilendirilen $>100 \mu\text{g/L}$ üzerinde saptanan hasta yoktu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık tanı süreleri ile sonlanım parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Fingolimod tedavisi öncesi yıllık atak oranı (yani hastalık aktivitesi) daha yüksek olan hastalarda daha yüksek oranda EDSS'de progresyon geliştiği (%32.1(26/81) – %17.3 (23/133)) saptandı.

Yine benzer şekilde Fingolimod öncesi yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların NEDA-3'e ulaşma oranları da daha azdı (%50.8(33/65) – %74.3(75/101)). Bunlar dışında Fingolimod öncesi hastalık aktivitesi ile diğer parametrelerde anlamlı ilişki saptanmadı. D vitamini düzeyinin sonlanım üzerine etkisini ilaç öncesi hastalık aktivasyonundan bağımsızdı. Fingolimod öncesi serum 25-OH D vitamini düzeyinin düşüklüğü ile ($\leq 30 \mu\text{g/L}$) sonlanım parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde düzeyi düşük saptanan hastalarda replasman sonrası istenilen düzeyin sağlanabilmesi ile de sonlanım parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. (Tablo I)

Hastalık aktivasyonu daha yüksek olan hasta grubunda başlangıç D vitamini düzeyi $>30 \mu\text{g/L}$ olan hastalarda tüm parametrelerde olumlu yönde düzelme gözlemlendi ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 1) Düzeyi düşük olan hastaların replasman sonrası düzeltildiğinde ise sonlanım parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı, aksine yıllık atak oranı replase edilen hastalarda daha yüksekti (%40 (4/10) – %7.7 (2/26), Tablo II).

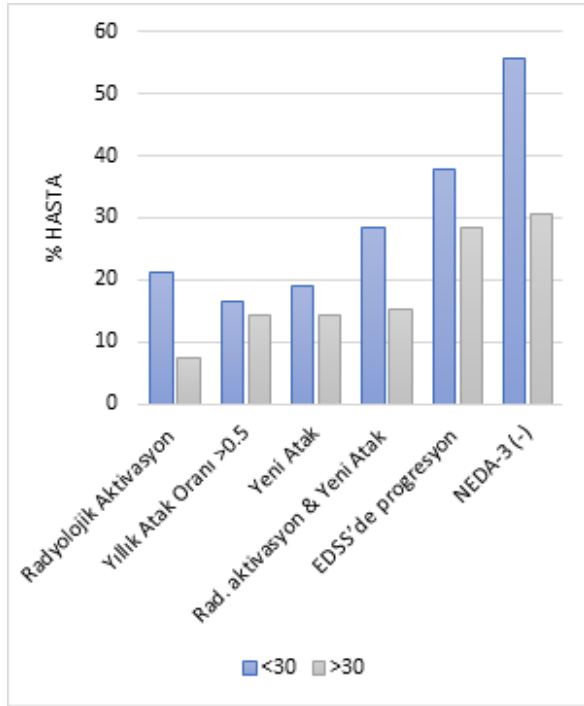
Tablo I. Fingolimod öncesi ve sonrası demografik ve klinik veriler, fingolimod öncesi D vitamini düzeyleri ve replasman sonrası değişimler ile klinik ve radyolojik parametrelerin değişimleri. ($p < 0.05$)

Demografik ve Klinik Parametreler		Fingolimod Kullanımı Altında																	
		Radyolojik Aktivasyon (n=166)			Yıllık Atak Oranı (n=212)			Yeni Atak (n=212)			Radyolojik aktivasyon veya Yeni Atak (n=168)			EDSS'de progresyon (n=214)			NEDA-3 (n=166)		
		Var (25)	Yok (141)	P	< 0.5 (186)	> 0.5 (26)	P	Var (29)	Yok (183)	P	1/2 (38)	0/2 (130)	P	Var (49)	Yok (165)	P	+	-	P
Yaş	>35	19	95	0.392	58	6	0.399	6	58	0.230	8	44	0.133	16	50	0.754	33	19	0.770
	<35	46	6		128	20		23	125		30	86		33	115		75	39	
Cinsiyet	Kadın	20	104	0.508	51	9	0.445	9	151	0.725	11	32	0.590	10	50	0.176	29	13	0.531
	Erkek	5	37		135	17		20	132		27	98		39	115		79	45	
Tanı Süresi (ay)	<72	10	69	0.410	99	15	0.669	17	97	0.573	22	66	0.439	28	88	0.638	55	32	0.601
	>72	15	72		87	11		12	86		16	64		21	77		53	26	
FNG Öncesi YAO	<0.5	53	88	0.326	68	13	0.186	15	66	0.107	20	46	0.055	23	110	0.012	75	26	0.002
	>0.5	12	13		118	13		14	117		18	84		26	55		33	32	
FNG Öncesi Dvit.	<30	12	69	1	83	12	0.515	14	81	0.353	17	65	0.777	26	69	0.101	50	31	0.156
	>30	3	23		29	2		2	29		4	22		4	27		20	6	
Rep. Sonrası Dvit.	<30	9	44	1	56	6	0.135	8	54	0.298	12	41	0.759	20	42	0.466	29	24	0.375
	>30	3	15		16	5		5	16		5	14		5	16		12	6	

FNG: Fingolimod Rep.: Replasman tedavisi

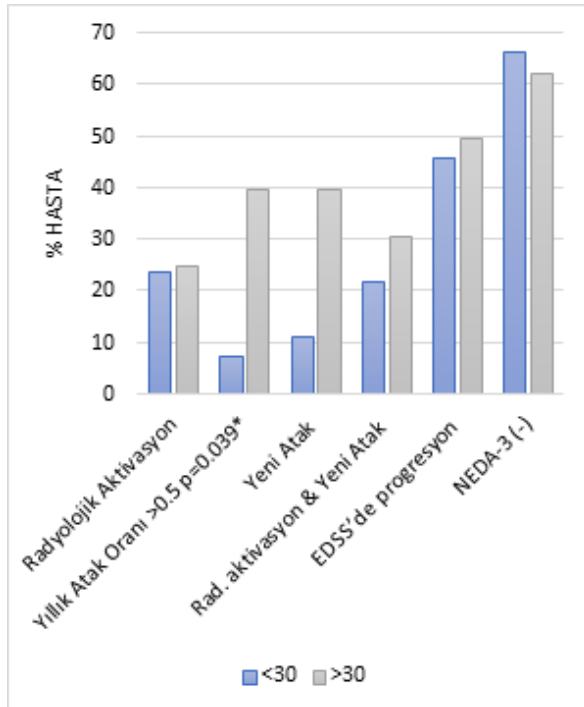
Tablo II. Fingolimod öncesi yıllık atak oranı >0.5 olan hastalarda (hastalık aktivitesi daha yüksek olan) başlangıç D vitamini düzeyleri, replasman sonrası değişimler ile klinik ve radyolojik parametrelerin değişimleri. ($p < 0.05$)

D vitamini düzeyleri		Radyolojik Aktivasyon			Yıllık Atak Oranı			Yeni Atak			Radyolojik aktivasyon veya Yeni Atak			EDSS'de progresyon			NEDA-3		
		Var	Yok	P	< 0.5	> 0.5	P	Var	Yok	P	1/2	0/2	P	Var	Yok	P	+	-	P
FNG Öncesi Dvit.	<30	6	28	0.655	35	7	1	8	34	1	10	25	0.469	16	26	0.749	15	19	0.123
	>30	1	12		12	2		2	12		2	11		4	10		9	4	
Rep. Sonrası Dvit.	<30	5	16	1	24	2	0.039	3	23	0.076	6	21	0.431	12	14	1	7	14	1
	>30	2	6		6	4		4	6		4	9		5	5		3	5	



Şekil 1:

Fingolimod öncesi serum 25-OH D vitamin düzeyinin klinik ve radyolojik sonlanım parametreleri ile ilişkisi. (µg/L, hasta yüzdesi)



Şekil 2:

Replasman tedavisi ile klinik ve radyolojik sonlanım parametrelerinin değişimi. (µg/L, hasta yüzdesi)

Tartışma ve Sonuç

D vitamininin immünomodülatör özelliklere sahip olduğu bilinmektedir ve eksikliği multipl skleroz da dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların gelişimi için çevresel bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B hücreleri de dahil olmak üzere immün hücreler D vitamini reseptörünü ve böbreklerde aktif forma dönüşü sağlayan 1 α -hidroksilaz'ı eksprese eder. Klinik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin hashimoto tiroiditi, tip-1 diabetes mellitus (T1DM), addison hastalığı ve graves hastalığı, romatoid artrit veya sistemik Lupus eritamotozus gibi çeşitli otoimmün hastalıkların başlangıcı veya alevlenmesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir.⁶ Bununla birlikte aktif D vitamini veya D vitamini takviyesinin otoimmün hastalık patolojisini iyileştirip iyileştirmediği konusunda tartışmalar vardır.

Son yıllarda D vitamini eksikliği ile MS arasındaki ilişki ilgi konusu haline gelmiştir. MS, muhtemelen güneş ışığına maruz kalmanın azalması ve bunun sonucunda D vitamini sentezindeki azalma nedeniyle yüksek enlem bölgelerinde yaygındır.⁷ Serum 25-OH D ve 1, 25-OH D seviyeleri MS hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşüktür ve serum 25-OH D seviyelerinin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸ ABD askerlerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 25-OH D eksikliği Kafkaslarda MS için bir risk faktörü olarak tanımlandı ve D vitamini eksikliğinin MS patogenezi ile ilişkili olduğunu gösterdi.⁹ Ancak D vitamini eksikliği ile MS arasında nedensel bir ilişki kurmak zordur.

Son yıllarda, MS'li hastalarda başlangıç D vitamini eksikliği ile hastalık başlangıcı ve progresyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu birçok çalışmada vurgulandı.¹⁰⁻¹² D vitamini replasmanı veya takviyesinin olası yararlı etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar belirtildi. Birçok klinik çalışmada hastalık aktivitesinde ve şiddetinde azalma olduğu saptandı.¹³⁻¹⁷ Hatta bu etkinin uzun dönemde (on yıl) halen devam ettiği¹⁸, MS öncülü olarak değerlendirilen klinik izole sendrom tanımlı hastalarda da benzer olumlu sonuçlar bildirildi.¹⁹ Bazı çalışmalarda ise hastalık gelişimi ve inflamasyon süreci için etkili olduğu ancak esas olarak nörodejenerasyonun bir göstergesi olan progresyon üzerine etkisinin olmadığı belirtildi.²⁰ Daha az sayıdaki MS'in radyolojik yansımalarını değerlendiren çalışmalarda da olumlu sonuçlar bildirildi.^{21, 22} Ayrıca replasman dozuna bağlı olarak immün mekanizmaların değişebileceği de düşünülmektedir. Örneğin orta seviyelerde replasman ile doğrudan immünomodülatör olumlu bir etkinin gözlemlendiği, ancak yüksek doz replasman sonrası kalsiyum seviyelerinin

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

yükselerek T hücre uyarımı aracılı hastalık aktivitesini şiddetlendirebileceğini öne süren sonuçlar da vardır.²³

Hastalığın gelişimi, aktivasyonu veya progresyonu ile son yıllarda ilişkilendirilmiş bazı serum biyobelirteçleri, sitokinler veya kemokinler ile dolaylı yoldan çıkarımda bulunmamızı sağlayabilecek çalışmalar da vardır. IL-27, TGF- β 1, IL-10, IL-17A ve IL-6 plazma seviyeleri D3 vitamininin uygulanmasını takiben önemli ölçüde değiştiği²⁴, D vitamini artışıyla birlikte, anti-inflamatuar sitokin seviyeleri (IL10, TGF- β) ve IFN- γ artarken, proinflamatuar IL-17'nin değişmeden kaldığı²⁵, anti-inflamatuar sitokinlerin artışı ile D vitamini immünomodülatör fonksiyonlarda önemli bir rolü olduğu ve MS'in patofizyolojik sürecinin önlenmesine katkıda bulunabileceği bu çalışmalarda vurgulandı. MS şiddeti, progresyonu ve tedavi yanıtı için potansiyel bir biyobelirteç olan serum nörofilament hafif zincir (sNFL) düzeyi ile D vitamini arasında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.²⁶⁻²⁸ MS'in gelişiminde ve hastalık sürecinde epigenetik mekanizmalarda rol oynadıkları günümüzde kabul edilen diğer risk faktörlerinden vücut kitle indeksi, sigara veya EBV enfeksiyonu gibi faktörlerin bu sonuçlara etkileri olabilir.

Ancak literatürde olumlu etki saptanmayan çalışmalar da azımsanmayacak kadar vardır.^{29,30} Örneğin yakın geçmişteki sistematik bir derleme ve meta-analizde bu konu değerlendirildi ve MS hastalarında tedavi sırasında yüksek veya düşük doz D vitamini takviyelerinin atak oranı ve özürlülük üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterildi.³¹ Ayrıca MS'e en yakın deneysel bir prototipi olan EAE modeli üzerinde yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirildi.³²

D vitamininin MS patogenezi üzerinde immünomodülasyonu teşvik edici etkisi belirtilse de kabul görmüş bir sınır değer yoktur. Çalışmalarda kabul edilen sınır değerlerin değişken olması sonuçların çelişkili olmasının nedenlerinden olabilir. Ayrıca kullanılan hastalık modifiye edici tedavilere göre D vitamini etkisi değişiyor olabilir. Kullanılan tedavilere göre D vitamini etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; interferon tedavisi alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında vitamin takviyesinin sNFL üzerinde etkisiz olduğu²⁷, fingolimod tedavisi alan hastalarda <50 nmol/l altındaki düzeyler ile hastalık aktivasyonu arasında net bir ilişki saptanmasa da iki yıllık takipte beyin MR'da daha düşük sayıda Gd(+) kontrast tutan lezyon sayısı ile ilişkilendirildi ve yeterli kabul edilen düzeylerin üstünde olacak şekilde D vitamini takviyesinden yararlanılabileceği belirtildi.²² Glatiramer asetat, fingolimod ve interferon tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ilk atak, progresyon ve MR'da kontrastlanan lezyon görülme zamanları için farklı sonuçlar bildirildi.³³ Ayrıca 1, 25-OH D ve S1P_{1,5} reseptörlerinin agonistleri/antagonistleri (fingolimod) ile kombine tedavilerin in

vivo olarak protein agregasyonu kaynaklı nörotoksiteyi anlama ve tahmin etme yeteneği açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.³⁴ Okrelizumab kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada 25-OH D takviyesi ve serum düzeyleri, ocrelizumab ile tedavi edilen MS'li hastaların B hücre kinetiği ve radyolojik aktivitesi ile ilişkili olabileceği, eksikliğin erken B hücresi yeniden popülasyonu ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtildi.³⁵ Tüm bu faktörlerin dışında serum D vitamini düzeyinden bağımsız olarak hücre içinde D vitamini reseptörü uyarımı sonrası etkinliğin ortaya çıkıyor olması, bu reseptörün polimorfizminde istenilen serum vitamin düzeylerine ulaşılabilse de hastalık patogenezi üzerine etkinlik değişebilir veya hastalığın addison hastalığında CYP27B1 polimorfizminin tespit edilmiş olması gibi hastalık gelişimi ile direkt ilişkili olabilir.³⁶ D vitamini eksikliğinin MS'i tetiklemeye katkıda bulunup bulunmadığını veya hastalığın kendisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı halen önemli bir tartışma konusudur.

Sonlanım parametresi olarak hastalığa klinik veya radyolojik inflammatuar aktivasyon veya progresyon dışında kognitif değerlendirmelerin³⁷ ve depresyon bulgularının değerlendirildiği çalışmalarda^{15,38} da hastalığın ana sonlanımları üzerine etki görülemese de günlük yaşam aktivitelerini kötüleştiren bu tablolar üzerinde olumlu etki belirtilmiş ve bu açıdan da takviye tedavi önerilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki çalışmaların bir kısmı ile uyumlu iken bazıları ile uyumsuz sonuçlara sahipti. Çalışmamızda belirlediğimiz tüm sonlanım parametreleri için başlangıç D vitamini düzeyinin 30 μ g/L'nin altında veya üstünde olması herhangi anlamlı fark oluşturmadı. Başlangıçta vitamin düzeyi yetersiz olup replasman sonrası >30 μ g/L düzeyinde seyreden hastalarda da sonlanım parametreleri için anlamlı fark saptamadık. Sonlanım kriterlerini etkileyebilecek faktörlerden fingolimod öncesi yıllık atak oranı yüksek olan (daha yüksek hastalık aktivitesi ile fingolimod tedavisine geçilmiş) hastalarda vitamin düzeylerinden bağımsız olarak özürlülük progresyonu (EDSS) ve NEDA-3'ün daha kötü sonuçlandığını saptadık. Bu hasta alt grubunda yaptığımız analizlerde ise hem başlangıç vitamin düzeyi hem de replasman tedavisi tamamlanan hastalar için sonlanım kriterlerinde fark yoktu.

D vitamininin MS de dahil olmak üzere nöroinflammatuar hastalıkların patogenezi ve seyrinde önemli bir rol oynadığına dair ortaya çıkan kanıtlar vardır. Bu nedenle, çeşitli çalışmalarda D vitamini takviyesi yoluyla potansiyel yararlı etkileri araştırmıştır. Çalışmaların yetersiz olması çelişkili sonuçlar doğurabilmektedir. Replasmanın etkisini tam olarak belirlemek için farklı hastalık evrelerinde, kullanılan farklı immunomodülatör ajanlar ile daha büyük randomize kontrollü çalışmalar gerekir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

MS etiopatogenezinde tetikleyici veya hastalık aktivitesini agra ve edici diğer faktörlerden VKİ, sigara içimi ve EBV hastalık öyküsü kohortumuzda değerlendirilmemiştir. D vitamini replasmanı için hastaların hepsi tedavi uyum sorunundan dolayı standart bir protokolle tedavi edilememiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 14 Şubat 2023
Karar No: 2023-3/21

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.S., Ö.F.T. Veri toplama ve işleme: F.S., S.H.L. Analiz ve verilerin yorumlanması: F.S., E.R.K. Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.S.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Prof.Dr. Güven Özkaya'ya verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, *Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator*. Nutrients, 2018. **10**(11).
- Feige, J., et al., *Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats*. Nutrients, 2020. **12**(3).
- Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 27-40.
- Soilu-Hanninen, M., et al., *A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 565-71.
- Stein, M.S., et al., *A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neurology, 2011. **77**(17): p. 1611-8.
- Murdaca, G., et al., *Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications*. Autoimmun Rev, 2019. **18**(9): p. 102350.
- Sellner, J., et al., *The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(8): p. 495-502.
- Hiremath, G.S., et al., *Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2009. **15**(6): p. 735-40.
- Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. JAMA, 2006. **296**(23): p. 2832-8.
- Gandhi, F., et al., *Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis*. Cureus, 2021. **13**(10): p. e18487.
- Moosazadeh, M., et al., *Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. AIMS Neurosci, 2021. **8**(2): p. 239-253.
- Fatima, M., et al., *Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept*. Cureus, 2022. **14**(6): p. e26186.
- Laursen, J.H., et al., *Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab*. Mult Scler Relat Disord, 2016. **10**: p. 169-173.
- Jelinek, G.A., et al., *Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2015. **15**: p. 132.
- Glabska, D., et al., *Vitamin D Supplementation and Mental Health in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review*. Nutrients, 2021. **13**(12).
- Mansoor, F., et al., *Association Between Serum Vitamin D Levels and Frequency of Relapses in Patients With Multiple Sclerosis*. Cureus, 2021. **13**(4): p. e14383.
- Vandebergh, M., B. Dubois, and A. Goris, *Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022. **9**(3).
- Wesnes, K., et al., *Low vitamin D, but not tobacco use or high BMI, is associated with long-term disability progression in multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2021. **50**: p. 102801.
- Piedel, F., et al., *Correlation between vitamin D and alterations in MRI among patients with multiple sclerosis*. Ann Agric Environ Med, 2021. **28**(3): p. 372-377.
- Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci, 2020. **411**: p. 116668.
- Akhtar, A., et al., *Radiological Association Between Multiple Sclerosis Lesions and Serum Vitamin D Levels*. Cureus, 2022. **14**(11): p. e31824.
- Ferre, L., et al., *Basal vitamin D levels and disease activity in multiple sclerosis patients treated with fingolimod*. Neurol Sci, 2018. **39**(8): p. 1467-1470.
- Hausler, D., et al., *High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium*. Brain, 2019. **142**(9): p. 2737-2755.
- Hashemi, R., et al., *The impact of vitamin D3 intake on inflammatory markers in multiple sclerosis patients and their first-degree relatives*. PLoS One, 2020. **15**(4): p. e0231145.
- Walawska-Hrycek, A., et al., *The Impact of Vitamin D Low Doses on Its Serum Level and Cytokine Profile in Multiple Sclerosis Patients*. J Clin Med, 2021. **10**(13).
- Zorzella-Pezavento, S.F.G., et al., *Is there a window of opportunity for the therapeutic use of vitamin D in multiple sclerosis?* Neural Regen Res, 2022. **17**(9): p. 1945-1954.
- Hanninen, K., et al., *Vitamin D supplementation and serum neurofilament light chain in interferon-beta-1b-treated MS patients*. Brain Behav, 2020. **10**(9): p. e01772.
- Smolders, J., et al., *Vitamin D(3) supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2020. **141**(1): p. 77-80.
- Shaygannejad, V., et al., *Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial*. Mult Scler Int, 2012. **2012**: p. 452541.
- Zheng, C., et al., *The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2018. **23**: p. 56-61.
- Hanaei, S., et al., *Effect of Vitamin D Supplements on Relapse Rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in Multiple Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Prev Med, 2021. **12**: p. 42.
- Wasnik, S., et al., *Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We?* Int J Mol Sci, 2020. **21**(9).
- Rotstein, D.L., et al., *Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015. **2**(6): p. e167.

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

34. Garcia-Gil, M., et al., *Crosstalk between sphingolipids and vitamin D3: potential role in the nervous system*. Br J Pharmacol, 2017. **174**(8): p. 605-627.
35. Miele, G., et al., *Association of vitamin D serum levels and vitamin D supplementation with B cell kinetics and disease activity in Multiple Sclerosis patients treated with ocrelizumab: an Italian multi-center study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **68**: p. 104395.
36. Fichna, M., et al., *Association of the CYP27B1 C(-1260)A polymorphism with autoimmune Addison's disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010. **118**(8): p. 544-9.
37. Cortese, M., et al., *Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT*. Neurology, 2020. **94**(18): p. e1950-e1960.
38. Hongell, K., et al., *Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials*. J Neurol, 2018. **265**(2): p. 348-355.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Şeyda GÜNAY-POLATKAN¹, Deniz SİĞİRLİ², Çetin ALAK¹, Tunay ŞENTÜRK¹

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

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

ÖZET

Kalp yetersizliği, yaşlanan nüfus ve eşlik eden hastalıkların artması nedeniyle tüm dünyada prevalansı artan önemli bir sağlık sorunudur. Ne yazık ki belirtileri geç fark edilip uygun tedavinin başlanmasında gecikmeler olabilmektedir. Bu nedenle tüm branşlardaki hekimlerin kalp yetersizliği bilgi ve farkındalık düzeyinin yeterli olması büyük önem taşımaktadır. Bu araştırma, ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinde kalp yetersizliği bilgi ve farkındalık düzeylerini değerlendirmek amacıyla yapılan ilk çalışmadır. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve kalp yetersizliğinin tanımı, nedenleri, belirti ve bulguları, komplikasyonları, tedavisi, kalp yetersizliğinde yaşam tarzı önerileri hakkındaki anket soruları ile kalp yetersizliği bilgi ve farkındalık düzeyleri değerlendirilmiştir. Anket soruları literatürde yer alan çalışmalar ışığında araştırma ekibi tarafından oluşturulmuştur. Çalışmaya 134 kadın (%49,8) ve 135 erkek (%50,2) toplam 269 öğrenci katılmıştır. Öğrencilerin %58,7'si 1. sınıf ve %41,3'ü 6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinden oluşmaktadır. Doğru cevaplanan soru yüzdeleri değerlendirildiğinde 6. sınıf öğrencileri 1. sınıf öğrencilerine göre daha fazla doğru yanıt vermiştir (medyan [minimum-maksimum] %80,9 [48,9-97,9] karşı, medyan [minimum-maksimum] %68,1 [2,1-93,6], p<0,001). Öğrencilerin diğer tedavi yöntemlerine göre kalp nakli, yapay kalp gibi ileri evre kalp yetersizliği tedavileri hakkında bilgisi daha azdır. Teorik ders ve klinik staj eğitimi aldıkça kalp yetersizliği bilgi ve farkındalığı artmakla beraber kalp nakli, yapay kalp gibi ileri evre kalp yetersizliği tedavi yöntemlerine eğitim programlarında daha fazla yer verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kalp nakli. Kalp yetersizliği. Farkındalık. Tıp. Öğrenci.

Assessment of Knowledge and Awareness on Heart Failure among Medical Students

ABSTRACT

Heart failure is an important health problem with a rising prevalence all over the world due to the increase of aging population and comorbidities. Unfortunately, there may be delays in detecting symptoms and initiating appropriate treatment. Therefore, it is of great importance that physicians in all departments should have sufficient knowledge and awareness of heart failure. This is the first study in our country to evaluate the knowledge and awareness levels on heart failure among medical students. The socio-demographic characteristics of the participants and knowledge and awareness on the definition of heart failure, its causes, signs and symptoms, complications, treatment and about lifestyle recommendations were evaluated using a questionnaire. The survey questions were created by the research team in the light of the studies in the literature. A total of 269 students, 134 female (49.8%) and 135 male (50.2%) participated in the study. 58.7% of the students were of 1st year students and 41.3% of the students were 6th year students. When the percentages of correctly answered questions were evaluated, 6th year students gave more correct answers than 1st year students (median [min-max] 80.9% [48.9-97.9] vs median [min-max] 68.1% [2.1-93.6], p<0.001). Students have less knowledge about advanced heart failure treatments such as heart transplantation and artificial heart compared to other treatment methods. Although knowledge and awareness of heart failure increases after they take theoretical lectures and attend to clinical internship training, lectures about advanced heart failure treatment methods such as heart transplantation and artificial heart should take more place in education programs.

Keywords: Heart. Heart transplant. Heart failure. Awareness. Medicine. Student.

Geliş Tarihi: 07.Ağustos.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Dr. Şeyda GÜNAY-POLATKAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, Bursa.
Tel: 0505 278 07 77
E-posta: seydagunay@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Şeyda GÜNAY-POLATKAN: 0000-0003-0012-345X

Deniz SİĞİRLİ: 0000-0002-4006-3263

Çetin ALAK: 0000-0003-1875-2078

Tunay ŞENTÜRK: 0000-0001-9031-9039

Kalp yetersizliği, kalbin vücuda yeterince kan pompalayamaması ve/veya kalbin dolaşımdan gelen kan ile dolununun bozulması olarak tanımlanır. Kalp yetersizliği tek bir hastalık olmayıp, sık hastane yatışının gerekebileceği ölümcül seyreden bir sendromdur.

Kalp yetersizliği dünyada yaklaşık 64 milyon insanı etkilemektedir¹. 40 yaş ve üzeri her beş kişiden birinde kalp yetersizliği gelişmesi beklenmektedir². Türkiye'de ise 35 yaş üzeri erişkinlerde kalp yetersizliği prevalansının %2.9 olduğu gösterilmiştir³. Kalp yetersizliği tüm dünyada prevalansı artış

gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Yaşlı nüfusun artması ve kalp dışı başka hastalıkların veya bu hastalıklara yönelik tedavilerin kalp yetersizliği gelişimine neden olması kalp yetersizliği prevalansını artırır^{4,5}.

Kalp yetersizliği olan hastalarda görülen başlıca belirti ve bulgular dispne, çabuk yorulma, iştah kaybı, mide bulantısı, hızlı kilo artışı, öksürük, pembe beyaz renkli balgam, ortopne, noktüri, boyun venöz dolgunluğu, assit ve pretibial ödemdir. Bu belirtilere sahip hastalar birinci basamak sağlık kurumlarına ve daha ileri merkezlerdeki farklı branşlardan birçok uzman hekime başvurabilmektedir. Kalp yetersizliği ölümcül bir hastalık olmakla birlikte ne yazık ki belirtileri geç fark edilip uygun tedavinin başlanmasında gecikmeler olabilmektedir. Hastaların çoğunda tanı, belirtilerin ilerlemiş olduğu dönemde (NYHA sınıf III-IV) konulmaktadır⁶. Kalp yetersizliği belirtileri hakkında yeterli bilgi ve farkındalık gerektiren erken teşhis ve tedavi prognozu iyileştirir⁷. Bu nedenle hastaların başvurduğu tüm branşlardaki hekimlerin kalp yetersizliği hakkında yeterli bilgi ve farkındalık düzeyine sahip olması büyük önem taşımaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve tedaviye uyum kalp yetersizliği hastalarında yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırdığından⁸, tanı koymanın yanı sıra kalp yetersizliği hastalarının yaşam tarzı önerileri ve tedaviye uyumları konusunda da tüm hekimlerin bilgili olması gerekir.

Geleceğin hekimleri olan tıp fakültesi öğrencilerinin kalp yetersizliği hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeylerinin yeterli olması toplum sağlığı açısından önem taşır. Literatürde birçok ülkede halkın kalp yetersizliği farkındalık düzeyi üzerine yapılmış çalışmalar olmakla birlikte⁹⁻¹¹, bildiğimiz kadarıyla ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinde bu alanda yapılan araştırma yoktur.

Bu araştırmanın amaçları; kalp yetersizliğinin ne olduğu, nedenleri, belirti ve bulguları, komplikasyonları, tedavisi ve yaşam tarzı önerileri hakkında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin bilgi ve farkındalık düzeylerini değerlendirmek, tıp eğitimi ders programlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma, 2022-2023 eğitim-öğretim döneminde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmekte olan 1. ve 6. sınıf tıp fakültesi öğrencileri arasında gönüllülük esasına dayalı olarak anket metoduyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:2021-16/19 - Karar tarihi: 03.11.2021). Çalışmaya 1. sınıflardan 158 öğrenci ve 6. sınıflardan 111 öğrenci

katılmıştır. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve kalp yetersizliğinin tanımı, nedenleri, belirti ve bulguları, komplikasyonları, tedavisi, kalp yetersizliğinde yaşam tarzı önerileri hakkındaki anket soruları ile kalp yetersizliği bilgi ve farkındalık düzeyleri değerlendirilmiştir. Anket soruları literatürde yer alan çalışmalar ışığında araştırma ekibi tarafından oluşturulmuştur. Anket, öğrencilerin tıp eğitiminden bağımsız olarak kalp yetersizliği hakkındaki genel bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla kalp yetersizliği teorik derslerini ve kardiyoloji stajını henüz almamış olan tıp fakültesi 1. sınıf öğrencilerine ve almış oldukları tıp eğitiminin de katkısını görmek amacıyla 6. sınıf öğrencilerine uygulandı. Sorulara verilen yanıtlar her iki sınıf öğrencileri için ayrı ayrı ve sınıflar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Katılımcıların kimlikleri saklı tutuldu. Bir ölçek uygulanmadığından geçerlik-güvenirlik çalışması bulunmamaktadır. Kullanılacak olan soru formunda yer alan sorular, kalp yetersizliği farkındalığı ile ilgili daha önce yapılmış olan benzer çalışmalarda kullanılan soru formları da dikkate alınarak⁹⁻¹² düzenlenmiştir. Soru formları elektronik ortamda (elektronik posta, whatsapp) Google-forms uygulaması ile katılımcılara iletildi.

Anketin ilk kısmında; öğrencilerin yaşı, cinsiyeti, okul başarısı, ebeveynlerinin eğitim düzeyi ve yakın çevrelerinde kalp yetersizliği hastası olup olmadığı hakkında sosyo-demografik bilgileri kaydedilmiştir. Sonraki bölümlerde; kalp yetersizliğinin tanımlanması ve epidemiyolojik açıdan bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için çoktan seçmeli 6 adet soru, etiyolojik açıdan kalp yetersizliği bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için 3 yanıt (evet, hayır, fikrim yok) içeren, 9 adet etiyolojik nedenin sorgulandığı 1 adet soru, kalp yetersizliği belirtileri hakkında bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için 3 yanıt (evet, hayır, fikrim yok) içeren, 10 adet kalp yetersizliği belirtisinin sorgulandığı 1 adet soru, kalp yetersizliği komplikasyonları hakkında bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için 3 yanıt (evet, hayır, fikrim yok) içeren, 9 adet kalp yetersizliği komplikasyonunun sorgulandığı 1 adet soru, kalp yetersizliğinin tedavisi hakkında bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için 3 yanıt (evet, hayır, fikrim yok) içeren, 6 adet kalp yetersizliği tedavi yönteminin değerlendirildiği 1 adet soru, kalp yetersizliğinde klinik kötüleşmeyi önleyici faktörler hakkında bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için 3 yanıt (evet, hayır, fikrim yok) içeren, 4 adet önleyici yöntemi değerlendiren 1 adet soru ve kalp yetersizliğinde yaşam tarzı önerileri hakkında bilgi ve farkındalık değerlendirmesi için çoktan seçmeli 3 adet soru yöneltilmiştir.

İstatiksel analiz:

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma

Tıp Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgisi

ile verilmiş ve iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verilmiş olup, gruplar arasında karşılaştırma için ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ alınmış olup, analizler IBM SPSS Statistics v.23.0 paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 134 kadın (%49,8) ve 135 erkek (%50,2) toplam 269 öğrenci katılmıştır. Öğrencilerin %58,7'si 1. sınıf ve %41,3'ü 6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinden oluşmaktadır. 1. sınıf ve 6.sınıf tıp fakültesi öğrencileri arasında cinsiyet, okul başarısı ve aile eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo I).

Tablo I. Sosyo-demografik özellikler

Değişkenler	1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p- değeri	
Yaş (yıl), medyan (min- maks)	19 (17-41)	24 (21-37)	<0,001	
Cinsiyet, n(%)	Erkek	83(52,53)	0,359	
	Kadın	75(47,47)		59(53,15)
Anne eğitim düzeyi, n(%)	Okur-yazar değil	9(5,70)	0,070	
	İlkokul	40(25,32)		43(38,74)
	Ortaokul ve dengi	10(6,33)		10(9,01)
	Lise	42(26,58)		22(19,82)
Üniversite	57(36,08)	34(30,63)		
Baba eğitim düzeyi, n(%)	Okur-yazar değil	1(0,63)	0,102	
	İlkokul	22(13,92)		19(17,12)
	Ortaokul ve dengi	16(10,13)		16(14,41)
	Lise	22(13,92)		25(22,52)
Üniversite	97(61,39)	51(45,95)		
Okul başarısı*, n(%)	<70	71(44,94)	0,516	
	75-85	70(44,30)		57(51,35)
	>85	17(10,76)		11(9,91)
Yakın çevrenizde* kalp yetersizliği hastası var mı?	Evet	44(27,85)	0,114	
	Hayır	114(72,15)		70(63,06)

*: 100'lük değerlendirme sisteminde tüm derslerden ilk 5 yıllık eğitim süresinde alınan ortalama puan

** : yakın çevre: anne, baba, büyükanne, büyükbaba, teyze, hala, dayı, amca ve komşular

Doğru cevaplanan soru yüzdeleri değerlendirildiğinde 6. sınıf öğrencileri 1. sınıf öğrencilerine göre daha fazla doğru yanıt vermiştir (medyan [min-maks] %80,9 [48,9-97,9] karşı, medyan [min-maks] %68,1 [2,1-93,6], $p<0,001$). Tüm grup değerlendirildiğinde kadınların doğru cevapladıkları medyan soru yüzdesi erkeklerden fazladır (medyan [min-maks]: %76 [2,1-97,9] karşı, medyan [min-maks]: %72,3 [2,1-97,9], $p=0,008$). 1.sınıf öğrencileri arasında soruları doğru cevaplama yüzdesi cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermezken ($p=0,101$), 6. sınıf öğrencilerinde kadınlarla erkekler arasındaki fark anlamlılık sınırında saptanmıştır (medyan [min-maks]: %85,1 [53,2-97,9] karşı, medyan [min-maks]: %78,7 [48,9-97,9], $p=0,055$). Ebeveynlerin eğitim düzeylerine göre değerlendirmede hem 1. sınıf hem de 6. sınıf öğrencilerinin doğru cevapladıkları soru oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kalp yetersizliğini doğru tanımlama oranı 1.sınıflarda %45,5 iken 6.sınıflarda bu oran her ne kadar %71,2'ye yükselmiş olsa da ($p <0,001$), 6 sınıf öğrencilerinde kalp yetersizliğinin ne olduğunu doğru tanımlayamama oranı hala %28,8'dir. 40 yaş ve üzeri sağlıklı bir bireyde yaşamı boyunca kalp yetersizliği gelişme riskinin doğru bilinme oranı 1.sınıf öğrencilerinde 6 sınıf öğrencilerine göre daha yüksek saptanmıştır (%19,6 karşı, %9,0, $p=0,002$). 6.sınıf öğrencilerinin %37,8'i, 1. sınıf öğrencilerinin ise %50,6'sı sunulan seçenekler arasında kalp yetersizliğini mortalitesi en yüksek olan hastalık olarak değerlendirirken ($p<0,001$), akciğer kanseri 6.sınıf öğrencilerinin %56,8'ine göre mortalitesi en yüksek olan hastalık olarak değerlendirilmiştir. Sunulan seçenekler arasında tekrarlayan hastane yatışlarının en sık nedeni olarak 6.sınıf öğrencileri tarafından %71,2 oranıyla kalp yetersizliği seçilirken, 1.sınıf öğrencilerine göre %44,9 oranıyla koroner arter hastalığı seçilmiştir. Tedavisi en pahalı olan hastalık 6.sınıf öğrencilerine göre %47,8 oranında kanser iken, 1.sınıf öğrencilerine göre %32,9 oranında kalp yetersizliğidir (Tablo II).

Enfeksiyonlar 1.sınıf öğrencilerinin %27,2'si tarafından kalp yetersizliği nedeni olarak görülmezken, 6.sınıf öğrencilerinin %3,6'sı enfeksiyonların kalp yetersizliği nedeni olabileceğini bilmemektedir ($p<0,001$). Alkol kullanımının kalp yetersizliğine neden olabileceğine dair bilgi düzeyi 1. sınıf ve 6. sınıflar arasında benzer olup (%74,7 karşı, %77,5, $p=0,069$), 6. sınıf öğrencilerinin %22,5'nin alkolik kardiyomiyopati hakkında bilgisi yoktur (Tablo III).

Tablo II. Kalp yetersizliğinin tanımlanması ve epidemiyolojik açıdan farkındalık değerlendirmesi

Değişkenler	1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri	
Hangisi kalp yetersizliğini en iyi tanımlar?	Sistolik disfonksiyon	43(27,22)	29(26,13)	<0,001
	Diastolik disfonksiyon	7(4,43)	3(2,70)	
	Sistolik ve/veya diastolik disfonksiyon	75(47,47)	79(71,17)	
	Fikrim yok	33(20,89)	0(0,00)	
Hangisi doğrudur?	Kalp yetersizliği gençlerde görülmez.	0(0,00)	0(0,00)	0,016
	Kalp yetersizliği yaşlanmanın doğal bir sonucudur.	4(2,53)	0(0,00)	
	Kalp yetersizliği her yaşta görülebilir.	139(87,97)	108(97,30)	
	Fikrim yok	15(9,49)	3(2,70)	
40 yaş ve üzeri sağlıklı bir bireyde yaşamı boyunca kalp yetersizliği gelişme riski nedir?	%1	0(0,00)	6(5,41)	0,002
	%5	22(13,92)	23(20,72)	
	%10	38(24,05)	32(28,83)	
	%20	31(19,62)	10(9,01)	
	Fikrim yok	67(42,41)	40(36,04)	
Mortalitesi en yüksek olan hastalık hangisidir?	Kalp yetersizliği	80(50,63)	42(37,84)	<0,001
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9(5,70)	1(0,90)	
	Meme kanseri	3(1,90)	1(0,90)	
	Akciğer kanseri	45(28,48)	63(56,76)	
	Prostat kanseri	3(1,90)	1(0,90)	
	Fikrim yok	18(11,39)	3(2,70)	
Tekrarlayan hastane yatışlarının en sık nedeni hangisidir?	Kalp yetersizliği	32(20,25)	79(71,17)	<0,001
	Hipertansiyon	16(10,13)	6(5,41)	
	Hiperlipidemi	4(2,53)	2(1,80)	
	Koroner arter hastalığı	71(44,94)	17(15,32)	
	Kalp kapak hastalığı	2(1,27)	2(1,80)	
	Fikrim yok	33(20,89)	5(4,50)	
Hangi hastalığın tedavisi daha pahalıdır?	Kanser	48(30,38)	53(47,75)	<0,001
	HIV	15(9,49)	9(8,11)	
	Kalp yetersizliği	52(32,91)	49(44,14)	
	Fikrim yok	43(27,22)	0(0,00)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

1.sınıf öğrencileri tarafından en az bilinen kalp yetersizliği belirtileri noktüri (%15,2) ve günlük idrar miktarında azalma (%26) olup, 6. sınıf öğrencileri tarafından da noktüri %40,5 oranında, günlük idrar miktarında azalma ise %41,4 oranında kalp yetersizliği belirtisi olarak değerlendirilmemektedir. Bununla birlikte 6. sınıf öğrencilerinin %31'i kilo artışı kalp yetersizliği belirtisi olarak değerlendirmemiştir. Pretibial ödem, 6. sınıf öğrencilerinin %99,1'i tarafından kalp yetersizliği bulgusu olarak değerlendirilirken, assitin bir kalp yetersizliği bulgusu olabileceği 6.sınıf öğrencilerinin %24,3'ü tarafından bilinmemiştir (Tablo IV).

Tablo III. Etiyolojik açıdan kalp yetersizliği farkındalık değerlendirilmesi

Değişkenler	1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri	
Koroner arter hastalığı	Evet	141(89,24)	106(95,50)	0,014
	Hayır	4(2,53)	4(3,60)	
	Fikrim yok	13(8,23)	1(0,90)	
Genetik	Evet	139(87,97)	106(95,50)	0,090
	Hayır	4(2,53)	1(0,90)	
	Fikrim yok	15(9,49)	4(3,60)	
Obezite	Evet	141(89,24)	103(92,79)	0,485
	Hayır	2(1,27)	2(1,80)	
	Fikrim yok	15(9,49)	6(5,41)	
Enfeksiyonlar	Evet	115(72,78)	107(96,40)	<0,001
	Hayır	10(6,33)	2(1,80)	
	Fikrim yok	33(20,89)	2(1,80)	
Alkol kullanımı	Evet	118(74,68)	86(77,48)	0,069
	Hayır	6(3,80)	10(9,01)	
	Fikrim yok	34(21,52)	15(13,51)	
Hipertansiyon	Evet	123(77,85)	106(95,50)	<0,001
	Hayır	6(3,80)	4(3,60)	
	Fikrim yok	29(18,35)	1(0,90)	
Hiperlipidemi	Evet	128(81,01)	103(92,79)	<0,001
	Hayır	5(3,16)	5(4,50)	
	Fikrim yok	25(15,82)	3(2,70)	
Kalp kapak hastalıkları	Evet	130(82,28)	109(98,20)	<0,001
	Hayır	5(3,16)	1(0,90)	
	Fikrim yok	23(14,56)	1(0,90)	
Diyabetes mellitus	Evet	94(59,49)	88(79,28)	0,002
	Hayır	15(9,49)	7(6,31)	
	Fikrim yok	49(31,01)	16(14,41)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Tablo IV. Kalp yetersizliği belirtileri hakkında farkındalık değerlendirilmesi

Kalp yetersizliği hangi belirtilere neden olabilir?	1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri	
Dispne	Evet	141(89,24)	110(99,10)	0,002
	Hayır	2(1,27)	0(0,00)	
	Fikrim yok	15(9,49)	1(0,90)	
Noktüri	Evet	24(15,19)	66(59,46)	<0,001
	Hayır	55(34,81)	30(27,03)	
	Fikrim yok	79(50,00)	15(13,51)	
Öksürük	Evet	85(53,80)	87(78,38)	<0,001
	Hayır	28(17,72)	15(13,51)	
	Fikrim yok	45(28,48)	9(8,11)	
Kilo artışı	Evet	72(45,57)	77(69,37)	<0,001
	Hayır	27(17,09)	24(21,62)	
	Fikrim yok	59(37,34)	10(9,01)	
Pretibial ödem	Evet	116(73,42)	110(99,10)	<0,001
	Hayır	10(6,33)	1(0,90)	
	Fikrim yok	32(20,25)	0(0,00)	
Çabuk yorulma	Evet	142(89,87)	111(100,00)	0,085
	Hayır	2(1,27)	0(0,00)	
	Fikrim yok	14(8,86)	0(0,00)	
Günlük idrar miktarında azalma	Evet	41(25,95)	65(58,56)	<0,001
	Hayır	30(18,99)	24(21,62)	
	Fikrim yok	87(55,06)	22(19,82)	
Assit	Evet	51(32,28)	84(75,68)	<0,001
	Hayır	27(17,09)	14(12,61)	
	Fikrim yok	80(50,63)	13(11,71)	
Ortopne	Evet	74(46,84)	103(92,79)	<0,001
	Hayır	16(10,13)	4(3,60)	
	Fikrim yok	68(43,04)	4(3,60)	
İştahsızlık	Evet	61(38,61)	72(64,86)	<0,001
	Hayır	24(15,19)	22(19,82)	
	Fikrim yok	73(46,20)	17(15,32)	

Tıp Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgisi

Kalp yetersizliğinin komplikasyonları arasında 1. sınıf öğrencilerinde en yüksek oranda bilinen komplikasyon ani ölüm (%84,8) iken 6. sınıf öğrencilerinde %96,4 doğru bilme oranıyla aritmi gelişimiydi. Kalp yetersizliğinin komplikasyonları arasında 1. sınıf öğrencilerinde en düşük oranda bilinen komplikasyon karaciğer sirozu (%30,4) iken 6. sınıf öğrencilerinde %54,1 doğru bilme oranıyla anemiydi (Tablo V).

Tablo V. Kalp yetersizliği komplikasyonları hakkında farkındalık değerlendirmesi

Kalp yetersizliği hangi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir?		1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri
Böbrek yetersizliği	Evet	92(58,23)	105(94,59)	<0,001
	Hayır	10(6,33)	2(1,80)	
	Fikrim yok	56(35,44)	4(3,60)	
Ani ölüm	Evet	134(84,81)	109(98,20)	<0,001
	Hayır	3(1,90)	1(0,90)	
	Fikrim yok	21(13,29)	1(0,90)	
Kalp kapak yetersizliği	Evet	115(72,78)	103(92,79)	<0,001
	Hayır	10(6,33)	5(4,50)	
	Fikrim yok	33(20,89)	3(2,70)	
Anemi	Evet	88(55,70)	60(54,05)	0,256
	Hayır	28(17,72)	28(25,23)	
	Fikrim yok	42(26,58)	23(20,72)	
Kalp kapak darlığı	Evet	118(74,68)	58(52,25)	<0,001
	Hayır	9(5,70)	31(27,93)	
	Fikrim yok	31(19,62)	22(19,82)	
Karaciğer sirozu	Evet	48(30,38)	63(56,76)	<0,001
	Hayır	31(19,62)	24(21,62)	
	Fikrim yok	79(50,00)	24(21,62)	
Aritmi	Evet	136(86,08)	107(96,40)	<0,001
	Hayır	0(0,00)	2(1,80)	
	Fikrim yok	22(13,92)	2(1,80)	
İyileşmeyen yaralar	Evet	86(54,43)	83(74,77)	<0,001
	Hayır	14(8,86)	20(18,02)	
	Fikrim yok	58(36,71)	8(7,21)	
Kalp içinde pıhtı oluşumu	Evet	127(80,38)	100(90,09)	0,054
	Hayır	4(2,53)	3(2,70)	
	Fikrim yok	27(17,09)	8(7,21)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

İleri evre kalp yetersizliği tedavi seçeneklerinden olan kalp nakli ve yapay kalp hakkındaki değerlendirmede 6. sınıf öğrencilerinin % 15,3'nün kalp naklini, %24,3'nün ise yapay kalp uygulamalarını bilmedikleri saptandı (Tablo VI). Aşı uygulamalarının kalp yetersizliğinde klinik kötüleşmeyi önleyici faktörlerden olduğunu bilme oranı 1. sınıf öğrencilerinde %42,4 iken bu oran 6. sınıf öğrencilerinde %73,9'a yükselmiş olsa da (p<0,001), 6. sınıf öğrencilerinin %26,1'nin aşılama hakkında doğru bilgiye sahip olmadığı saptandı (Tablo VI).

Tablo VI. Kalp yetersizliğinin tedavisi ve klinik kötüleşmenin önlenmesi hakkında farkındalık değerlendirmesi

Hangisi kalp yetersizliğinin tedavisinde yer almaktadır?		1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri
Diyet	Evet	126(79,75)	108(97,30)	<0,001
	Hayır	5(3,16)	1(0,90)	
	Fikrim yok	27(17,09)	2(1,80)	
Kalp nakli	Evet	120(75,95)	94(84,68)	0,152
	Hayır	11(6,96)	7(6,31)	
	Fikrim yok	27(17,09)	10(9,01)	
Medikal tedavi	Evet	129(81,65)	111(100,00)	<0,001
	Hayır	5(3,16)	0(0,00)	
	Fikrim yok	24(15,19)	0(0,00)	
Koroner revaskülarizasyon	Evet	140(88,61)	103(92,79)	0,087
	Hayır	1(0,63)	3(2,70)	
	Fikrim yok	17(10,76)	5(4,50)	
Kalp pili	Evet	125(79,11)	90(81,08)	<0,001
	Hayır	5(3,16)	16(14,41)	
	Fikrim yok	28(17,72)	5(4,50)	
Yapay kalp	Evet	105(66,46)	84(75,68)	0,198
	Hayır	15(9,49)	10(9,01)	
	Fikrim yok	38(24,05)	17(15,32)	
Hangisi kalp yetersizliğinde klinik kötüleşmeyi önleyici faktörlerdendir?		1. sınıf (n=158)	6. sınıf (n=111)	p-değeri
Aşılama (influenza, pnömoni)	Evet	67(42,41)	82(73,87)	<0,001
	Hayır	36(22,78)	13(11,71)	
	Fikrim yok	55(34,81)	16(14,41)	
İlaç tedavisine uyum	Evet	138(87,34)	110(99,10)	<0,001
	Hayır	1(0,63)	1(0,90)	
	Fikrim yok	19(12,03)	0(0,00)	
Sağlıklı diyet ve egzersiz	Evet	144(91,14)	110(99,10)	<0,001
	Hayır	0(0,00)	1(0,90)	
	Fikrim yok	14(8,86)	0(0,00)	
Sigara içmemek	Evet	143(90,51)	110(99,10)	<0,001
	Hayır	1(0,63)	1(0,90)	
	Fikrim yok	14(8,86)	0(0,00)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Kalp yetersizliği hastalarına önerilen günlük tuz tüketimi hakkında doğru bilgiye sahip olma oranının 1. sınıf öğrencilerinde %63,3'ten 6. sınıf öğrencilerinde %82,9'a yükselmiş olduğu saptandı (p<0,001). Benzer şekilde önerilen günlük sıvı tüketimi hakkında doğru bilgiye sahip olma oranının 1. sınıf öğrencilerinde %48,1'ten 6. sınıf öğrencilerinde %86,5'e yükselmiş olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo VII).

Tablo VII. Kalp yetersizliğinde yaşam tarzı önerileri hakkında farkındalık değerlendirilmesi

Değişkenler		1.Sınıf n=158	6.Sınıf n=111	p- değeri
Günlük tüketilecek tuz miktarı hakkında hangisi doğrudur?	İstediği kadar tuz tüketebilir.	0(0,00)	1(0,90)	<0,001
	Hiç tuz tüketmemelidir	13(8,23)	12(10,81)	
	Toplam tuz tüketimi 1 çay kaşığı civarında olabilir.	100(63,29)	92(82,88)	
	Toplam tuz tüketimi 3 çorba kaşığına geçmemelidir.	3(1,90)	2(1,80)	
	Fikrim yok	42(26,58)	4(3,60)	
Günlük tüketilecek sıvı miktarı hakkında hangisi doğrudur?	1,5-2 litre su, sınırsız çay kahve içebilir.	7(4,43)	1(0,90)	<0,001
	İstediği miktarda sıvı alabilir	12(7,59)	5(4,50)	
	Gün içerisinde tükettiği her çeşit sıvı içecek ve gıdanın toplamı 1,5-2 litreyi geçmemelidir.	76(48,10)	96(86,49)	
	Fikrim yok	63(39,87)	9(8,11)	
Kalp yetersizliği hastası egzersizden kaçınmalı mıdır?	Egzersiz yapabilir, nefes nefese kalacak kadar zorlanmalıdır ki egzersiz yeterli olsun.	13(8,23)	2(1,80)	0,073
	Egzersiz çok tehlikelidir, hiç egzersiz yapmamalıdır.	4(2,53)	3(2,70)	
	Doktoruna sorarak yüzme, yürüyüş, bisiklete binme gibi egzersizleri yapabilir.	141(89,24)	106(95,50)	
	Fikrim yok	0(0,00)	1(0,90)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinde kalp yetersizliği bilgi ve farkındalığını değerlendiren ilk çalışmadır. Kalp yetersizliğinin tanımı, epidemiyolojisi, etiyolojisi, komplikasyonları, tedavisi ve yaşam tarzı önerileri hakkında 1. sınıf ve 6.sınıf tıp fakültesi öğrencilerine anket soruları yöneltilmiştir. Doğru cevaplanan soru yüzdeleri değerlendirildiğinde 6. sınıf öğrencileri 1. sınıf öğrencilerine göre daha fazla doğru yanıt vermiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında 6.sınıfa kadarki eğitim sürecinde kalp yetersizliği hakkında verilen teorik derslerin ve uygulamalı kardiyoloji staj eğitiminin olumlu katkısı olduğu açıktır.

Literatürde halkın kalp yetersizliği farkındalığını değerlendiren çalışmaları⁹⁻¹² ve tıp fakültesi öğrencilerinin kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerine yönelik bilgi ve farkındalıklarını değerlendiren çalışmalar¹³⁻¹⁵ mevcut olsa da kalp

yetersizliği konusunda ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinin bilgi ve farkındalık düzeyini değerlendiren çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. SHAPE çalışmasında 6809 katılımcının %52'si kalp yetersizliğini kalbin pompalama gücünde azalma, %13'ü yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak tanımlarken %6'sı fikrim yok demiştir⁹. Polonya'da yapılan bir diğer çalışmada ise katılımcıların %33'ü, aynı çalışmada yer alan tıp fakültesi öğrencilerinin ise %26,8'i kalp yetersizliğini yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değerlendirmiştir¹¹. Çalışmamızda kalp yetersizliğini doğru tanımlama oranı 1.sınıflarda %45,5 iken 6.sınıflarda bu oran %71,2 saptanmıştır. Ayrıca, 1.sınıf öğrencilerinin %2,5'u kalp yetersizliğini yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değerlendirirken 6. sınıf öğrencilerinin hiçbirini bunu doğal bir sonuç olarak değerlendirmemiştir. Diyastolik fonksiyonları dikkate almaksızın kalp yetersizliğini sadece sistolik disfonksiyon olarak değerlendiren öğrencilerin oranı 1. sınıfta %,27,2 iken 6. sınıfta %26,1 olarak saptanmıştır. Oysaki kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) insidansı yaşla birlikte artar; diğer risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı yer alır. Bu hastalık tablosunda da mortalite ve morbiditeyi önlemek için doğru ve hızlı tanı kritik öneme sahiptir¹⁶.

Tedavi masrafları açısından bakıldığında, Soni ve ark. ile Dobson ve ark. tarafından HIV ve kansere göre kalp yetersizliği tedavisinin sağlık harcamalarından daha büyük bir paya sahip olduğu bildirilmekle birlikte^{17,18}, SHAPE çalışmasının sonuçlarına göre tedavi masrafı en yüksek hastalık olarak katılımcıların %40 tarafından kanser, %27'si tarafından ise HIV yanıtı verilmişti⁹. Bizim çalışmamızda ise 1.sınıf öğrencilerinin %32,9'u kalp yetersizliği, %30,4'ü kanser ve %9,5'i HIV yanıtı vermiştir. 6. sınıf öğrencilerinin ise %44,1'i kalp yetersizliği, %47,7'si kanser ve %8,1'i HIV yanıtı vermiştir. Bunda etkili olan faktörler kayıtlı HIV hasta prevalansının ülkemizde Avrupa ülkeleri kadar fazla olmaması olabilir. Ayrıca uygulamalı staj eğitimlerinde yatarak tedavi görmekte olan hastaları kesitsel olarak gözlemlene imkanı bulan öğrenciler, tekrarlayan hastane yatışlarının kalp yetersizliği tedavi masrafını ne kadar artırdığını, ayrıca ileri evre kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yer alan yapay kalp uygulamaları ve kalp nakli tedavilerini yeterince değerlendiremeyerek kanser hastalarının tedavi masraflarını daha yüksek olduğunu düşünmüş olabilirler. Nitekim tekrarlayan hastane yatışlarına neden olabilecek hastalıklar sorgulandığında 1.sınıf öğrencilerinin en çok seçtiği yanıt koroner arter hastalığı olup 2. sırada kalp yetersizliği yanıtı gelmektedir. Her ne kadar 6.sınıf öğrencileri tekrarlayan hastane yatışlarının nedeni olarak en çok

Tıp Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgisi

kalp yetersizliği yanıtını vermiş olsa da kalp yetersizliği tedavisi ve ilişkili tüm masrafların yine de kanserden az olduğunu düşündükleri görülmektedir.

Almanya'da halka yönelik yapılan ve 2531 katılımcının yer aldığı araştırmada, katılımcıların %79'u dispneyi, %74'ü azalmış efor kapasitesini ve %52'si pretibial ödemi kalp yetersizliği semptomu olarak tanımlarken bu üç semptomun hepsini tanımlayanların oranı %40 olarak saptanmıştır. Polonya'da yapılan araştırmada ise halktan katılımcılar, kendi kendine fark etmesi kolay olan ve bir hekime başvurması için uyarıcı olabilecek olan dispne (tanımlayabilenlerin oranı %74,6), halsizlik (tanımlayabilenlerin oranı %72,8), kilo artışı (tanımlayabilenlerin oranı %4,5) ve pretibial ödem (tanımlayabilenlerin oranı %32,2) gibi belirtileri tanımlamakta zorlanmıştır¹⁰. Aynı araştırmada yer alan tıp fakültesi öğrencilerinin ise %96'sı dispneyi, %90,4'ü halsizliği kalp yetersizliği belirtisi olarak tanımlarken şaşırtıcı bir şekilde pretibial ödem gibi çok tipik bir belirtiyi sadece %79,8'i ve kilo artışını ise %14,1'i kalp yetersizliği belirtisi olarak tanımlayabilmiştir. Bizim çalışmamızda ise dispne, 1. sınıf öğrencilerinin %89,2'si, 6. sınıf öğrencilerinin %99,1'i; kilo artışı, 1. sınıf öğrencilerinin %45,6'sı, 6. sınıf öğrencilerinin %69,4'ü ve pretibial ödem ise 1. sınıf öğrencilerinin %73,4'ü ve 6. sınıf öğrencilerinin %99,1'i tarafından kalp yetersizliği belirtisi olarak tanımlanmıştır.

Fiziksel aktiviteye yönelik değerlendirmede kalp yetersizliği olan hastalarının fiziksel aktiviteden uzak durması gerektiğini düşünenlerin oranı SHAPE çalışmasında %61, Kore'de halktan katılımcılar arasında %59,3 iken Polonya'da tıp fakültesi öğrencilerinin hiçbirisi egzersizden tamamen uzak durulması gerektiğini düşünmemiştir^{9,11,12}. Bizim çalışmamızda ise egzersizden tamamen uzak durulması gerektiğini düşünen tıp fakültesi öğrencilerinin oranı 1. sınıflarda %2,5 iken 6. sınıflarda %2,7 saptanmıştır. Öte yandan hekime danışılarak egzersiz yapılabileceğini düşünen tıp fakültesi öğrencilerinin oranı 1. sınıflarda %89,2 ve 6. sınıflarda % 95,5 saptanmıştır.

Son yıllarda, organ nakli birçok ileri evre organ yetersizliğinin ana tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde altın tedavi yöntemi kalp naklidir ancak donör sayısının azlığı kısıtlayıcı olmaktadır. Bu nedenle de yapay kalp uygulamaları güncel pratikte önemli bir yer tutmaktadır¹⁹. 2011-2023 arasında Türkiye'de 803 hastaya kalp nakli yapılmış olup, 2021 yılı verilerine göre 7975 hasta kalp nakli beklemektedir²⁰. Organ bağıışı ve kalp nakli konularında tüm hekimlerin yeterli ve doğru bilgiye sahip olması halkın konuya doğru yaklaşımını sağlayabilmek açısından çok önemlidir. Darberi ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada tıp fakültesi öğrencilerinin çoğu (%73)

kalp nakli ile ilgili temel bilgi kaynaklarının internet olduğu yanıtını vermiştir²¹. Benzer şekilde, Bilgel ve ark.'nın araştırma sonuçlarına göre de organ bağıışı konusunda tıp fakültesi öğrencilerinin temel bilgi kaynağının medya kaynakları (%72,1) olduğu saptanmıştır ve öğrencilerin sadece %22,7'si bu bilgiyi tıp eğitiminden aldıklarını bildirmiştir²². Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği tedavi seçeneklerinden olan kalp nakli ve yapay kalp hakkındaki değerlendirmede 6. sınıf öğrencilerinin % 15,3'nün kalp naklini, %24,3'nün ise yapay kalp uygulamalarını bilmedikleri saptandı.

Sonuç olarak; sunulan çalışmada tıp eğitimi alan ve hekim adayı olan tıp fakültesi öğrencilerinin öğrenim süresi ilerleyip teorik ders ve klinik staj eğitimi aldıkça kalp yetersizliği bilgi ve farkındalığının genel olarak arttığı saptanmıştır. Öte yandan, kalp yetersizliği tedavi yöntemleri arasında daha az bilinen kalp nakli, yapay kalp uygulamaları gibi ileri evre kalp yetersizliği tedavi yöntemlerine eğitim programlarında daha fazla yer verilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri çalışmaya dahil edilmiştir. 6. sınıf öğrenci katılımı intörn hekim çalışma programı, öğrencilere toplu şekilde ulaşmanın zor olması gibi nedenlerden dolayı 1. sınıflara göre daha az olmuştur. Araştırma sonuçları tüm tıp fakültesi öğrencilerine genellenemez. Uygun örneklem yöntemleriyle farklı tıp fakültelerindeki öğrencileri yeterli oranda temsil eden daha çok sayıda katılımın olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 03.11.2021
Karar No: 2021-16/19

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede finansal destek sağlanmamıştır. Gönüllülük esasına göre ankete katılan tıp fakültesi öğrencilerine teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789– 1858.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-3072.

3. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:298-308.
4. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 606–619.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018; 391: 572–580.
6. Johansson S, Wallander M.A., Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3 (2): 225–231.
7. Ahmed A: A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. *Am J Cardiol*. 2007; 99 (4): 549–553.
8. Miller T.A: Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A metaanalysis. *Patient Educ Couns*. 2016; 99 (7): 1079–1086.
9. WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, Lopez-Sendon J, Hobbs FD, Grobbee DE, Boccanelli A, Cline C, Macarie C, Dietz R, Ruzyllo W. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(22):2413-21.
10. Zelenak C, Radenovic S, Musial-Bright L, Tahirovic E, Sacirovic M, Lee CB, Jahandar-Lashki D, Inkrot S, Trippel TD, Busjahn A, Hashemi D, Wachter R, Pankuweit S, Störk S, Pieske B, Edelmann F, Düngen HD. Heart failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug;4(3):224-231.
11. Nowak K, Stępień K, Furczyńska P, Owsianka I, Włodarczyk A, Zalewski J, Nessler J, Gackowski A. The awareness and knowledge about heart failure in Poland - lessons from the Heart Failure Awareness Day and internet surveys. *Folia Med Cracov*. 2019;59(2):93-109.
12. Jung MH, Kim HL, Choi JH, Lee S, Kong MG, Na JO, Cho YH, Cho KI, Choi DJ, Kim EJ. Heart failure awareness in the Korean general population: Results from the nationwide survey. *PLoS One*. 2019 Sep 6;14(9):e0222264.
13. Maksimović MŽ, Marinković JM, Vlajinac HD, Maksimović JM, Tomanić MS, Radak DJ. Awareness and knowledge of cardiovascular disease risk factors among medical students. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Jul;129(13-14):458-463.
14. Reiner Ž, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. The perception and knowledge of cardiovascular risk factors among medical students. *Croat Med J*. 2012 Jun;53(3):278-84.
15. Arredondo J, Herranz A, Saiz R, Vázquez I, Beunza JJ, López del Burgo C. Estudio sobre el conocimiento de factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de medicina [Medical students' knowledge of cardiovascular risk factors]. *Rev Med Univ Navarra*. 2007 Oct-Dec;51(4):3-8.
16. Jasinska-Piadlo A, Campbell P. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart* 2023;109:874-883.
17. Soni, A. Top 10 Most Costly Conditions among Men and Women, 2008: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Adult Population, Age 18 and Older. *Statistical Brief #331*. July 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD
18. Dobson R. Heart disease is costliest condition to treat. *BMJ*. 2003 Mar 29;326(7391):679.
19. Miller L, Birks E, Guglin M, Lamba H, Frazier OH. Use of Ventricular Assist Devices and Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Circ Res*. 2019;124(11):1658-78.
20. https://organkds.saglik.gov.tr/DSS/PUBLIC/WL_Hearth.aspx (07/08/2023)
21. Darbari A, Naithani M, Sharma SK, Gupta A, Kumar A, Satsangi DK. Current Knowledge Status and Attitude on Heart Transplantation Among Undergraduate Medical Students of a Tertiary Care Medical Institute in India. *Indian Journal of Transplantation*. 2020 Mar 14(1):p 30-37.
22. Bilgel H, Sadikoglu G, Bilgel N. Knowledge and attitudes about organ donation among medical students. *Transplantations Med* 2006;18:91-96.

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit: Pandemi Hastanesi Deneyimi

Ayşen AKKURT KOCAELİ¹, Sümeyye MEMET²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Subakut tiroidit (SAT), kendi kendini sınırlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışma, koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) aşısıyla ilişkili subakut tiroidit vakalarının özelliklerini tanımlamayı amaçlamıştır. Retrospektif yapılan çalışmaya pandemi dönemi öncesi tanı alan 45 hasta ve COVID-19 aşısından sonraki üç ay içinde SAT tanısı alan 19 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Ayrıca yaptırıldıkları aşılardan türü, aşı sonrası SAT ortaya çıkana kadar geçen süre, verilen tedavi ve tedaviye yanıt değerlendirildi. COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT grubu (Grup-1) (n=19) ile pandemi öncesi saptanan SAT grubunun (n=45) (Grup-2) demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve aldıkları tedaviler benzerdi. Sadece serum C-reaktif protein ve ortalama eritrosit sedimentasyon hızı Grup-2'de Grup-1'e göre daha yüksekti (p <0,05). Takip sırasında Grup-1 ve Grup-2'de ötiroid saptanan vakalar sırasıyla 15/19 (%78,9), 15/45 (%33,3) saptandı (p<0,05). Nüks oranları arasında fark yoktu. İnaktif COVID-19 aşısı sonrası 7 hastada, mRNA COVID-19 aşısı sonrası ise 12 hastada SAT gözlemlendi. Aşılamadan sonra semptomların başlamasına kadar geçen ortalama süre 11 (4-45) gündü. Pandemi döneminde COVID-19 aşılama oranlarının artmasıyla birlikte aşı ilişkili SAT vakalarına daha sık rastlanmıştır. Bu çalışma, COVID-19 aşısı ile ilişkili vakaların pandemi dönemi öncesi görülen SAT vakaları ile benzer tanısal özelliklere ve klinik gidişata sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Subakut tiroidit. COVID-19. SARS-CoV-2 aşısı. Pandemi.

Subacute Thyroiditis Associated with SARS-CoV-2 Vaccines: Pandemic Hospital Experience

ABSTRACT

Subacute thyroiditis (SAT) is a self-limiting inflammatory disease. This study aimed to describe the characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine-associated subacute thyroiditis cases. Forty-five patients diagnosed before the pandemic period and 19 patients diagnosed with SAT within three months after the COVID-19 vaccine were included in this retrospective study. Demographic, clinical characteristics, laboratory parameters, and ultrasonography findings of the patients were recorded. In addition, the type of vaccines they received, the time until SAT appeared after vaccination, the treatment given, and the response to treatment were evaluated. The demographics, clinical characteristics, laboratory parameters, and treatments they received were similar between the SAT group (Group-1) (n=19) associated with the COVID-19 vaccine and the SAT group (n=45) (Group-2) detected before the pandemic. Only serum C-reactive protein and mean erythrocyte sedimentation rate were higher in Group-2 than in Group-1 (p <0.05). During follow-up, euthyroid cases were detected in 15/19 (78.9%) and 15/45 (33.3%) in Group-1 and Group-2, respectively (p<0.05). There was no difference in relapse rates. SAT was observed in 7 patients after the inactive COVID-19 vaccine and 12 patients after the mRNA COVID-19 vaccine. The median time to symptom onset after vaccination was 11 (4-45) days. As COVID-19 vaccination rates increased during the pandemic, vaccine-related SAT cases became more common. This study showed that COVID-19 vaccine-associated cases have diagnostic features and clinical courses similar to classical SAT.

Keywords: Subacute thyroiditis. COVID-19. SARS-CoV-2 vaccine. Pandemic.

Geliş Tarihi: 28.Eylül.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ
Bursa Şehir Hastanesi, Bursa Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Bursa.
Tel.: 0533 261 71 20
E-posta: aysenakkurt@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşen AKKURT KOCAELİ: 0000-0001-7604-0605
Sümeyye MEMET: 0000-0002-1535-0869

Subakut tiroidit (SAT) genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben ortaya çıkan, boyun ağrısı, tiroid lojunda rahatsızlık ve hassasiyet, ateş, diffüz guatr ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalık olup, sıklıkla mevsimsel geçiş dönemlerinde ve kadınlarda görülmektedir¹. SAT ile takipli vakalarda hücrel immünite ile sitotoksik T-hücreleri aktive olmakta ve tiroid follikül hücrelerine hasar vermektedir. Viral enfeksiyonlar ve/veya postviral inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkar. SAT'li hastaların yaklaşık %72 sinde ve özellikle ailesel olgularda HLA-B35 pozitifliği hastalığın genetik yönünü güçlendirmektedir². Hastalarda çoğunlukla

tiroidit bulgularının ortaya çıkışından 2-8 hafta önce geçirilmiş bir viral üst solunum yolu hikayesi vardır. SAT'a neden olan viral ajanlar arasında; influenza, kızamık, H1N1, coxsackie, Epstein-Barr, adenovirüs ve kabakulak virüsü yer almaktadır³. Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)]'nin etiyolojik etkeni olduğu koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi, mevcut ve olası sonuçları açısından tüm dünyayı etkisi altına almıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda etkilenebilecek hedef organlardan biri tiroid bezidir⁴. Bu durum tiroid dokusunda ekspres edilen transmembran serin proteaz-2 reseptör (TMPRSS2) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin(ACE-2) aynı zamanda SARS-CoV-2'nin hücre içine girmek için kullanması ile açıklanabilir⁵. Ayrıca SAT grip virüsü, insan papilloma virüsü ve hepatit B virüsüne karşı yapılan aşılama sonrasında da gelişebilir⁶. COVID-19 pandemisinden sonra popülasyonları aşlamak ve korumak amacıyla çeşitli aşilar hızla geliştirildi. İlk olarak inaktif SARS-COV-2 aşısı sonrası gelişen 3 SAT vakası da ülkemizden yapılan bir çalışmada bildirilmiştir⁷. Literatürde pandemi döneminde SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili çok sayıda SAT vakaları da bildirilmiştir⁸⁻¹⁴. SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili SAT patogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen en olası mekanizmanın genetik olarak duyarlı kişilerde adjuvan kaynaklı otoimmün/inflamatuar sendromu (ASIA sendromu) ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür¹⁵.

Bu çalışmada pandemi dönemi öncesi SAT tanısı alan hastalar ile SARS-CoV-2 aşısından sonra gelişen SAT tanılı hastalar arasındaki klinik, demografik, laboratuvar ve radyolojik parametreler arasındaki farkların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta özellikleri

Retrospektif yapılan çalışmaya Temmuz 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesi Hastanesi (Bursa, Türkiye) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde tanı ve tedavisi yapılan 64 SAT hastası dahil edildi. SAT tanısı; hastaların klinik özelliklerine (boyun ağrısı ve sistemik semptomlar), laboratuvar testlerine (serbest tiroksin [sT4] düzeylerinde artma, buna bağlı olarak tiroid stimulan hormon [TSH] düzeylerinde azalma ve inflamatuvar belirteçlerde; C-reaktif protein [CRP] ve eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] düzeylerinde artma) ve görüntüleme özelliklerine (boyun ultrasonunda iki taraflı/ tek taraflı bez büyümesi, azalmış vaskülariteye sahip heterojen-hipoekoik alanlar ve prob ile muayene sırasında ortaya çıkan

hassasiyet) göre ATA kılavuzu referans alınarak yapıldı¹⁶.

Çalışmaya COVID-19 pandemisi öncesi (Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü, Mart 2020'den önce) SAT tanısı alan hastalar (n=45) ile SARS-CoV-2 aşısından sonraki üç ay içinde SAT tanısı alan hastalar (n=19) (Türkiye'de ilk aşılamanın başladığı, Ocak 2021'den sonra) dahil edildi.

Tüm katılımcılar için dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- (I) <18 yaş;
- (II) Gebelik;
- (III) Hematolojik hastalık, kanser, immün yetmezlik ya da romatolojik hastalık ile takipli hastalar;
- (IV) Son üç ayda içerisinde -immünesüpresif, antikoagülan ve antitrombotik ilaçlar vb. gibidolaşım sistemini etkileyebilecek ilaçlar alan kişiler;
- (V) COVID-19 veya başka bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan veya SAT tanısından önceki iki ay içinde COVID-19 için revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan hastalar.

Çalışma, Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izniyle (Tarih: 09.03.2022, Karar No: 2022-3/5) gerçekleştirilmiştir. Tüm işlemler etik kurallara ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, yaptıkları aşuların türü, aşı sonrası SAT ortaya çıkana kadar geçen süre, semptomlar, verilen tedavi ve tedaviye yanıt değerlendirildi. Tanı anında hastaların laboratuvar parametreleri (TSH, serbest triiodotironin (sT3), sT4, ESH, CRP, hemogram, tiroid otoantikörler) ile tiroid ultrasonografi bulguları tarandı. Tiroid fonksiyon testleri, otoanalizör kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntem (Cobas c801, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA); CRP, immunturbidimetrik yöntem (Cobas c801, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) ve ESH, Westergren yöntemi ile (Vision Pro ESR analyzer, Germany) yapıldı.

Laboratuvar parametreleri için referans aralıkları TSH: 0,38–4,33 mIU/L, sT4: 0,60–1,25 ng/dL, sT3: 2,28–4 ng/L, ESH: 0–20 mm/sa, CRP: 0–8 mg/dl, anti tiroid peroksidaz antikor (Anti TPO): 0-57 U/mL, anti tiroglobulin antikor (anti TG): 0-40 U/mL, beyaz kan hücresi (WBC): 4490-12680 10³/µL, olarak alındı. Ultrasonografik (USG) değerlendirme deneyimli radyologlar tarafından Simens S-2000 ve S-3000 cihazıyla yapıldı. Tiroid bezinde görülen ekojenite, kan akım paterni ve nodülarite kayıt altına alındı.

Tüm hastalara antiinflamatuvar ilaç (klinik durumuna göre ketoprofen 150 mg veya metilprednizolon 16-32 mg) başlandı. Doz titrasyonu ve tedavi süresi hastanın klinik semptomlarına göre ayarlandı.

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit

Tedaviye başladıktan sonra remisyona kadar semptomlar, inflamatuvar belirtiler (CRP ve ESH) ve tiroid fonksiyon testleri her 2 haftada bir değerlendirildi. Remisyon sonrası hastalar nüks ve hipotiroidizm gelişmesi açısından ise her 2 ayda bir değerlendirildi.

Vakalarda nüks; ateş, tiroid bezinde ağrı gibi semptomların varlığı ve/veya inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla tespit edildi. Hipotiroidizm ise sT4 düzeyinin normal referans değer aralığından düşük olması, TSH düzeyinin ise normal referans değer aralığından yüksek olması olarak tanımlandı. Katılımcıların genel demografik ve klinik özellikleri ve laboratuvar verileri hastanemizin bilgisayar veri tabanından elde edildi.

İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) veri tabanına kaydedildi. Ölçümsel sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için Student-t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Kırk iki (%65,6) tanesi kadın, 22 (%34,3) tanesi erkek toplamda 64 hasta analize dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 41.3 ± 9.8 yıl olarak saptandı. En sık görülen semptom boyun ağrısıyken ($n = 56$, %87,5), bunu sırasıyla hassasiyet ($n=42$, %65,6), terleme ($n=29$, %45,3), çarpıntı ($n = 25$, %39) ve ateş ($n = 15$, %23,4) izledi. Tanı anında, hastaların 41'inde (%64) aşikâr hipertiroidi mevcuttu. Tüm hastalarda tiroid USG tiroiditle uyumlu olarak heterojendi. 37 hastada (%57,8) tiroid bezinin iki taraflı tutulumu mevcuttu. Hastaların olası nedene maruz kalma ile hastalığın başlangıç semptomları arasındaki geçirdiği süre ortanca 16 (4-54) gündü. Otuz hastaya (%46,8) steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), geri kalan hastalara ise prednizolon tedavisi verildi. Çalışma gruplarının temel özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Aşı ilişkili SAT grubu (Grup-1) ($n=19$) ile pandemi öncesi saptanan SAT grubunun ($n=45$) (Grup-2) demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı (Tablo I). Ortalama yaş, cinsiyet arasında fark bulunmazken ($p > 0,05$), Grup-2'de hastalık tanısına kadar geçen ortanca süre Grup-1'e göre daha uzundu. İstatistiksel anlamlı olmamakla beraber Grup-1 hastalarda semptomların daha az

olduğu saptandı. Toplamda ortanca SAT süresi 28 (10–98) gün olup Grup-1'de Grup-2'ye göre daha uzun sürdüğü gözlemlendi ($p < 0,05$). Laboratuvar parametrelerinden, ortanca TSH, sT4, sT3, WBC seviyeleri ile Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği her iki grupta benzer bulundu ($p > 0,05$). Serum CRP ve ortalama ESH seviyeleri ise Grup-2'de Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p < 0,05$). Gruplar arasında yapılan ultrasonografik değerlendirmeler arasında da fark saptanmadı. Prednizolon kullanımı Grup-2'de Grup 1'e göre daha fazlaydı (sırasıyla %62,3, %31,6). Çalışmaya alınan tüm katılımcıların ileri takipleri yapıldı. Hastaların ortalama takip süresi ortalama $66,4 \pm 19,2$ gündü. Takip sırasında Grup-1 ve Grup-2'de ötiroid saptanan vakalar sırasıyla 15/19 (%78,9), 15/45 (%33,3) saptandı ($p < 0,05$). Nüks oranları arasında fark yoktu.

Çalışmaya alınan 64 hastanın 19'u (%29,7) COVID-19 aşısı ile ilişkiliydi. mRNA COVID-19 aşısı (Pfizer-BioNTech®) sonrası ise 12 hastada (Grup-1a), inaktif COVID-19 (CoronaVac®) aşısı sonrası 7 hastada (Grup-1b) SAT gözlemlendi. Aşılardan sonra semptomların başlangıç süresi ortalama 11 (4-45) gündü. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tanıya kadar geçen süre, tanı anındaki laboratuvar ve ultrasonografik parametreler ve tedaviler açısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo-II). Aşı ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre, Grup-1a ve Grup-1b'de sırasıyla ortanca 8 (4-26), 14 (9-45) gün saptandı ($p=0.44$). Üç hastada (%15,7) aşılardan 1.dozundan sonra, 16 (%84,3) hastada ise aşılardan 2.dozundan sonra SAT ortaya çıktı. Takiplerde mRNA aşısı sonrası nüks gözlenmezken, inaktif aşı sonrası sadece bir hastada nüks görüldü (Tablo II).

Tartışma ve Sonuç

Dünya genelinde 2019 yılının sonunda SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 salgını baş gösterdi. Salgının kontrol altına alınması amacıyla birçok aşı hızla geliştirildi. Aşı kullanımının yaygınlaşmasıyla dünya çapında aşıyla ilişkili birçok olumsuz olay rapor edilmiştir. Bunlardan biri de tiroid bezinin destrüktif ve inflamatuvar hastalığı olan SAT'tir¹⁷. Son iki yılda COVID-19 aşısı ile ilişkili çok sayıda SAT vakası bildirilmiştir⁸⁻¹⁴.

Çalışmamızda SARS-CoV-2 aşısı ilişkili ve pandemi öncesi görülen SAT vaka gruplarında tanı anındaki demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri arasında fark olmadığı gözlemlendi. Subakut tiroidit vakaları genellikle 30-50 yaş arası kadın cinsiyeti etkilemektedir². Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da tüm gruplardaki vakalara 4. dekad sonrası ve kadınlarda daha sık rastlanmıştır^{6,15}.

Aşı ilişkili hastaların çoğunda NSAİİ tedavisiyle düzelen hafif bir klinik seyir gözlemlendi. Pandemi öncesi görülen SAT grubundaki hastalarda, aşı ile ilişkili

Tablo I. Covid-19 aşısı ilişkili olan ve olmayan subakut tiroidit ile takipli vakaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Subakut tiroidit (Aşısı ilişkili) Grup-1	Subakut tiroidit (Pandemi öncesi) Grup-2	Subakut tiroidit (Toplam)	p*
N (%)	19(29.7)	45(70.3)	64(100)	-
Yaş (yıl)	42.4 ± 10.5	40.5 ± 7.8	41.3 ± 9.8	0.22
Kadın cinsiyet, n (%)	13 (68.4)	29(64.4)	42(65.6)	0.45
Belirtiler				
Boyun ağrısı, n (%)	11 (57,8)	45 (100)	56 (87,5)	0.04
Hassasiyet, n (%)	7 (36,8)	35 (77,7)	42 (65,6)	0.34
Ateş, n (%)	4 (21,1)	11 (24,4)	15 (23,4)	0.56
Terleme, n (%)	8 (42,1)	22 (48,8)	29 (45,3)	0.53
Çarpıntı, n (%)	7 (36,8)	18 (40)	25 (39)	0.12
Kilo kaybı, n (%)	3 (15,7)	10 (22,2)	13 (20,3)	0.25
**Tanı zamanı, gün	11 (4-45)	20 (6-54)	16 (4-54)	0.36
Hastalık süresi	42 (18-98)	21 (10-65)	28 (10-98)	<0.05
Tanı anında aşikar hipertiroidizm, n(%)	11 (57.8)	30 (66.6)	41 (64)	0.72
Laboratuvar parametreleri				
TSH (mIU/L)	0.33 (0.0-6.11)	0.01 (0.0-3.8)	0.15 (0.0-6.11)	0.56
sT4 (ng/dL)	1.22 (0.63-7.82)	1.78 (0.98-5.7)	1.43 (0.63-7.82)	0.35
sT3 (ng/L)	4.85 (0.91-17.21)	4.18 (1.22-12.63)	4.61 (0.91-17.21)	0.76
ESH, mm/h	25 (8-94)	45.7 (11-108)	38.5 (8-108)	<0.05
CRP, mg/L	23 (3.8-98)	47.5 (1.3-124)	39.1 (1.3-124)	<0.05
WBC, 10 ⁹ /mm ³	8.55 (4.9-15.2)	9.84 (5.10-17.45)	9.12 (4.92-17.45)	0.43
Anti-TPO pozitifliği, n (%)	4 (21.0)	3 (6.6)	7 (10.9)	0.09
Anti-TG pozitifliği, n (%)	7 (36.8)	6 (13.3)	13 (20)	0.12
Ultrasonografi bulguları				
İki taraflı tutulum, n (%)	9 (47,3)	28 (62,2)	37 (57,8)	0.48
Hipoekoik alan, n (%)	18 (94,7)	42 (93,3)	60 (93,7)	0.71
Azalmış vaskülarite, n (%)***	11(57,9)	29 (64,4)	40 (62,5)	0.92
Tedavi, n (%)				
NSAİİ, n (%)	13 (68,4)	17 (37,7)	30 (46,8)	0.83
Prednizolon, n (%)	6 (31,6)	28 (62,3)	34 (53,2)	0.71
Takip				
Takip süresi, gün	61.8 ± 17.0	68.9 ± 20.4	66.4 ± 19.2	0.21
Takipte ötiroidizm, n (%)	15/19 (78,9)	15/45 (33,3)	30/64 (46,8)	<0.05
Nüks, n (%)	1/19 (5,2)	7/45 (15,5)	8/64 (12,5)	0.35

TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tetraiyodotironin, ST3: serbest triiyodotironin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre hücreleri, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz antikoru, NSAİİ: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç. Normal dağılımı olan sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyidir.

*p: Grup-1 ve Grup-2 arasındaki p değerleri

**Olası nedene maruz kalma ve hastalık semptomları ortaya çıkmasına kadar geçen süre

***Doppler ultrasonografi bulguları

gruba göre istatistiksel anlamlı olmamakla beraber iki kat daha fazla prednizolon kullanıldığı saptandı. İki aylık takiplerde ötiroidik olan vakaların çoğunluğu (%78,9) aşısı sonrası gelişen SAT'li vakalar oluşturuyordu. Aşısı ile ilişkili vakalarda boyun ağrısı daha az yaygın olsa da çalışma gruplarında en sık görülen semptomdu (56/64, %87,5). Hastalığa ait semptomların subjektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle, gruplar arasındaki küçük farkın klinik açıdan önemli olmadığını düşünülmektedir.

Bostan ve arkadaşları COVID-19 aşısı sonrası gelişen 16 SAT ile takipli hastanın sadece 7'sinde (%43,8) kortikosteroid kullanıldığını vurgulamışlardır¹³. Bahçecioğlu ve arkadaşları, pandemi döneminde yaptıkları prospektif bir çalışmada aşısı ile ilişkili 6 SAT'li hastayı değerlendirmişler. Yalnızca bir hastada kortikosteroidin gerekli olduğunu göstermişler ve vakalar hafif bir klinik tablo sergilemişler¹⁸. Şendur ve arkadaşları literatürde yayınlanan aşısı ile ilişkili 98 SAT vakasını analiz etmişler. Çoğu vakanın hafif/orta

şiddette hastalığı geçirdiğini ve kolaylıkla tedavi edilebildiğini vurgulamışlar¹⁵.

Bu çalışmada COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT vakalarında olası nedenle maruz kalma ile hastalığın başlangıç semptomları arasındaki sürenin pandemi öncesi vakalardan daha kısa sürdüğü, hastalık süresinin ise aşısı ile ilişkili grupta daha uzun sürdüğü bulundu. Aşısı sonrası gelişen SAT vakalarına yaklaşık on gün sonra rastlanmıştır. Literatüre bakıldığında, bir vakada aşısından 12 saat gibi kısa bir süre sonra SAT gözlenirken¹⁹, en uzun gecikme süresi 84 gündü²⁰. Topaloğlu ve arkadaşlarının COVID-19 aşısı ile ilişkili 23 hastayı değerlendirdikleri çalışmada da aşısı ile ilişkili vakalarda hastalık süresi ortanca 45 (15-150) gün, klasik saptanan SAT vakalarında ise bu süre ortanca 28(10-120) gündü (p=0,023)¹². Ülkemizde son yapılan, 53 endokrinoloji merkezinin dahil edildiği 811 hastayı kapsayan retrospektif, kohort çalışmasında (THYROVAC Study) ise etyolojiden bağımsız gruplar arasında (COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili SAT,

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit

Tablo II. Aşı tiplerine göre subakut tiroidit ile takipli vakaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	mRNA aşısı ilişkili subakut tiroidit - Grup-1a	İnaktif aşı ilişkili subakut tiroidit- Grup-1b	Aşı ilişkili subakut tiroidit (Toplam)- Grup-1	p*
N (%)	12(63.1)	7(36,9)	19(100)	-
Yaş (yıl)	40.4 ± 8.5	46.4 ± 7.7	42.4 ± 10.5	0.34
Kadın cinsiyet, n (%)	8 (66.6)	5 (71,4)	13 (68.4)	0.67
Aşı ile semptomların başlangıcı arasındaki süre, gün	8 (4-26)	14 (9-45)	11 (4-45)	0.44
Tanı anında aşıkâr hipertiroidizm, n (%)	7 (63.6)	4 (36,4)	11 (57.8)	0.08
Laboratuvar parametreleri				
TSH (mIU/L)	0.05 (0.0–0.24)	0.71 (0.0–6.11)	0.33 (0.0–6.11)	0.34
sT4 (ng/dL)	1.62 (1.09–2.43)	1.47 (0.63–7.82)	1.22 (0.63–7.82)	0.76
sT3 (ng/L)	4.16 (2.94–5.10)	3.68 (0.91–17.21)	4.85 (0.91–17.21)	0.12
ESH, mm/h	16 (8–76)	42 (34–94)	25 (8–94)	0.39
CRP, mg/L	30.9 (18.6–98)	21.5 (3.8–75)	23 (3.8–98)	0.61
WBC, 10 ³ /mm ³	9.41 (5.77–15.23)	8.27 (4.92–9.13)	8.55 (4.9–15.2)	0.23
Anti-TPO pozitifliği, n (%)	3 (25)	1 (14,2)	4 (21.0)	0.17
Anti-TG pozitifliği, n (%)	5 (41,6)	2 (28,5)	7 (36,8)	0.87
Ultrasonografi bulguları				
İki taraflı tutulum, n (%)	6 (50)	3 (42,8)	9 (47,3)	0.55
Hipoekoik alan, n (%)	11 (91,6)	7 (100)	18 (94,7)	0.98
Azalmış vaskülarite, n (%)**	7 (58,3)	4 (57,1)	11 (57,9)	0.45
Tedavi, n (%)				
NSAii, n (%)	8 (66,6)	5 (71,4)	13 (68,4)	0.64
Prednizolon, n (%)	4 (33,3)	2 (28,6)	6 (31,6)	0.35
Takip				
Takip süresi, gün	52.8 ± 12.0	69.3± 11.8	61.8 ± 17.0	0.41
Takipte ötiroidizm, n (%)	10/12 (83,3)	5/7 (71,4)	15/19 (78,9)	0.87
Nüks, n (%)	0/12(0)	1/7(14,2)	1/19 (5,2)	-

TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tetrayodotironin, ST3: serbest triyodotironin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre hücreleri, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz antikoru, NSAİİ: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç

Normal dağılımı olan sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyidir.

*p: Grup-1a ve Grup-1b arasındaki p değerleri

**Doppler ultrasonografi bulguları

COVID-19 aşısı ile ilişkili SAT ve klasik SAT grupları hastalık süresi birbirine yakın bulunmuştur. Aradaki farkın pandeminin erken döneminde gözlemlenen vaka sayısının az olmasından ve hastaları değerlendiren merkezlerin SAT ile ilgili farkındalıklarının az olmasından kaynaklanması ile açıklanabilir. Ayrıca "THYROVAC" çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu ve SARS-CoV-2 aşısına bağlı SAT vakalarının takip parametreleri ve sonuçları açısından bir fark bulunamamıştır²¹. Olası nedenlerin farklı olmasına rağmen SAT oluşma mekanizması ve immün yanıtların benzer olduğu düşünülmektedir. Çalışma aynı zamanda bu hastaların klasik SAT vakalarında uygulanan benzer tedavi ve takip protokolleri uygulanmasını önermiştir²¹.

SARS-CoV-2 aşısının neden olduğu SAT ve tiroid bozukluklarının altında yatan patofizyolojik ve genetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada inaktif COVID-19 aşısı ve mRNA aşısı ile ilişkili subakut tiroidit vakaları arasında demografik, laboratuvar-ultrasonografik özellikler, tedavi şekli ve takipte gözlenen hipotiroidi veya nüks açısından fark yoktu. Moleküler taklit,

otoimmün/inflamatuvar sendrom (ASIA sendromu) ve genetik yatkınlık, aşıya bağlı inflamatuvar tiroid bozukluklarının patofizyolojik mekanizmalarına ilişkin açıklamalardır; ancak kesin mekanizmaların daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Özellikle inaktif aşılarında kullanılan adjuvanlar immünolojik tepkimeleri artırarak ASIA sendromuna neden olabilir ve bu sendromun bir parçası olarak SAT ortaya çıkabilir^{15,21}. Son zamanlarda mRNA aşılarında olan lipid nanopartiküllerinin aynı zamanda immünoestimülasyon ile adjuvan olarak da görev yaptığı gösterilmiştir²². Bu yüzden mRNA COVID-19 aşısı içinde adjuvan olmamasına rağmen ASIA sendromu gelişebilir. Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün direk hücre içine girişiyle aşı ile ilişkili SAT'in etyopatogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Virüsün hücre içine girmek için kullandığı ACE-2'nin aynı zamanda tiroid folliküler hücrelerinde eksprese edildiği böylece inflamatuvar süreci başlattığı düşünülmektedir⁵.

Ayrıca, bu mekanizmaların her bireyde SAT oluşumunu tetiklememesi yalnızca bazı kişilerde gözlenmesi genetik yatkınlığın olduğunu

göstermektedir^{15,23}. Spesifik HLA alellerini taşıyan kişilerin aşının neden olduğu tiroid komplikasyonlarına karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yalnızca belirli etnik kökenlerden bireylerde yapılan az sayıda çalışma, HLA alellerinin aşının neden olduğu tiroid bozukluklarına katkısını değerlendirmiştir¹⁵. Farklı etnik kökenlerden kişilerde aşı kaynaklı tiroid bozukluklarına yakınlıktan benzer HLA alellerinin sorumlu olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aşı ile ilişkili SAT, vakaların çoğunda (%84,3) aşının ikinci dozundan sonra görüldü. Yapılan çalışmalarda tekrarlanan aşı dozlarında SAT'ın tekrarlama nadir görünmektedir^{13,18}.

Sonuç olarak; Pandemi döneminde görülen SARS-CoV-2 aşısıyla ilişkili SAT genellikle hafif/orta şiddette olduğundan ve vakaların çoğu semptomatik veya NSAİİ ile tedavi edilebildiğinden, aşı olma ihtiyacı konusunda herhangi bir endişe yaratmamıştır. Çünkü COVID-19 hastalığının riskleri şüphesiz aşı risklerinden daha ağır basmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu
Onay Tarihi: 09.03.2022
Karar No: 2022-3/5

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021; 3(7):1515-1527.
2. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(5):2100-2105.
3. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 202; 22(4): 1027-1039.
4. Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, Esfahanian F, Afshar S. Subacute thyroiditis following COVID-19: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1126637.
5. Li M, Li L, Zhang Y, Wang X. An investigation of the expression of 2019 novel coronavirus cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1): 45.
6. Ippolito S, Gallo D, Rossini A, Patera B, Lanzo N, Fazzino GFM et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(6): 1189-1200.
7. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Post-vaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(9): 2600-2605.
8. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(12): 5120-5125.
9. Ünübol M, Erdemir Z, Çolak G, Ünsal MG, Güney E. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection: two case reports. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2021; 25(3): 344-348.
10. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(10): 1835-1863.
11. Saygılı ES, Karakilic E. Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(10): e244711.
12. Topaloğlu Ö, Tekin S, Topaloğlu SN, Bayraktaroglu T. Differences in Clinical Aspects Between Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19 Vaccines and Classical Subacute Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2022; 54(6): 380-388.
13. Bostan H, Kayihan S, Calapkulu M, Hepsen S, Gul U, Ozturk Unsal I et al. Evaluation of the diagnostic features and clinical course of COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2022; 21(3): 447-455.
14. Bostan H, Unsal IO, Kizilgul M, Gul U, Sencar ME, Ucan B, Cakal E. Two cases of subacute thyroiditis after different types of SARS-CoV-2 vaccination. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(1): 97-103.
15. Şendur SN, Oğuz SH, Ünlütürk U. COVID-19 vaccination and thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023; 37(4): 101759.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
17. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(10):1835-1863.
18. Bahçecioglu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2022; 45(4): 865-874.
19. Kyriacou A, Ioakim S, Syed AA. COVID-19 vaccination and a severe pain in the neck. *Eur J Intern Med*. 2021; 94: 95-96.
20. Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus*. 2021;13(6): e16045.
21. Batman A, Yazıcı D, Dikbaş O, Ağbaht K, Saygılı ES, Demirci İ et al. Subacute THYROiditis Related to SARS-CoV-2 Vaccine and Covid-19 (THYROVAC Study): A Multicenter Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e1013-e1026.
22. Alameh MG, Tombác I, Bettini E, Lederer K, Sittplangkoon C, Wilmore JR et al. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity*. 2021;54(12):2877-2892.
23. Sahin Tekin M, Yorulmaz G, Yantir E, Gunduz E, Colak E. A Novel Finding of an HLA Allele's and a Haplotype's Relationship with SARS-CoV-2 Vaccine-Associated Subacute Thyroiditis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12):1986.

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin Periton Diyalizi Deneyimi

Esra Nur BÜLBÜL¹, Ayşegül ORUÇ², Mahmut YAVUZ²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Renal replasman tedavisi (RRT), son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Periton diyalizi (PD), bir kateter aracılığıyla glukoz solüsyonunun periton boşluğuna verilerek belirli periyotlar halinde periton boşluğunda bekletilip boşaltılmasıyla uygulanır. Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi'nde PD tedavisi uygulanan hastaların tüm klinik ve demografik özelliklerini (etyolojik nedenleri, böbrek nakli veya hemodiyaliz (HD) öyküsü, PD tedavi modaliteleri ve süresi, hepatit serolojisi, kateter enfeksiyonu ve peritonit öyküsü) araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 99 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41,77 yıl olup çoğunluğu erkek idi. PD ortalama tedavi süresi 92,12 aydı. Hastaların 35'inin aletli periton diyalizi (APD), 43'ünün sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD), 21'inin ise tedavi süreci boyunca her iki modaliteyi de uyguladıkları saptandı. APD uygulanan hastalarda tedavi süresinin daha uzun ve peritonit sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların %26,3'ünde kronik böbrek hastalığının alta yatan nedeni saptanmazken, %16,2 sıklıkta glomerulonefrit ve bunu %12 sıklıkta hipertansiyon ve ürolojik nedenlerin izlediği gözlemlendi. Hastaların %65,9'unda gram pozitif bakterilerin neden olduğu peritonit saptandı ve en sık görülen patojen, koagülaz negatif Stafilokoklardı. Sonuç olarak, merkezimizde PD tedavisi halen uygulanmakta olup modalite seçimi ve RRT seçeneklerinin değişimi açısından enfeksiyonlar temel sorunlardan biri olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı. Periton diyalizi. Renal replasman tedavisi.

Uludağ University's Experience of Peritoneal Dialysis in Adults

ABSTRACT

Renal replacement therapy (RRT) is commonly used in patients with end-stage renal disease. Peritoneal dialysis (PD) is used by administration of glucose solution into the peritoneal cavity through a catheter and keeping it in the peritoneal cavity for certain periods. We aimed to investigate the whole clinical and demographical features (etiological causes, history of kidney transplantation or hemodialysis, PD treatment modalities and duration, hepatitis serology, experience of catheter infection and peritonitis) of the patients under PD treatment at Uludağ University. 99 adult patients were included in this study. The average age of the patients was 41.77 years and the majority of patients were male. The average duration of PD treatment was 92.12 months. It was determined that 35 of the patients used automated peritoneal dialysis (APD), 43 of them used continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), and 21 of them used both modalities. It was found that the treatment duration was longer and the frequency of peritonitis was higher in patients undergoing APD. There was not any underlying cause of chronic kidney disease in 26.3% of the patients, however glomerulonephritis was observed with a frequency of 16.2% and followed by hypertension and urological causes with a frequency of 12%. Peritonitis with gram-positive bacteria was determined in the 65.9% of patients and the most common pathogen was coagulase-negative Staphylococci. In conclusion, PD treatment is still applied in our center and infections seem to be one of the main problem in terms of modality selection and exchange of RRT options.

Keywords: Chronic kidney disease. Peritoneal dialysis. Renal replacement therapy.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), üç aydan fazla süren glomerüler filtrasyon hızında azalma (GFH<60 ml/dk/1,73 m² olması) veya kan, idrar, görüntüleme

yöntemleri ile ortaya konabilen yapısal veya fonksiyonel anormallikler olarak tanımlanmaktadır¹. GFH'ye göre 5 evreye ayrılır. Evre 5 son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edilmektedir¹⁻³. KBH prognozu albüminüri ile yakından ilişkili olduğundan evrelemeye GFH'nin yanına proteinüri (Albümin kreatinin oranı (AKO) >30 mg/g [>3 mg/mmol]) dahil edilir^{1,2}. KBH'nın düşük farkındalık düzeyi nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği evresine ilerleme ile diyaliz ve transplantasyon gibi yüksek maliyetli tedaviler gündeme gelmektedir. Dünyadaki seyre benzer şekilde ülkemizde de 2008 yılından sonraki dekat boyunca periton diyalizi (PD) uygulanan hasta sayısında azalma dikkati çekmiştir. 2018 yılından beri ise hasta sayısında hafif bir artış olduğu gözlenmektedir⁴. Birçok çalışmada PD hastalarında ilk

Geliş Tarihi: 18.Eylül.2023

Kabul Tarihi: 03.Kasım.2023

Dr. Esra Nur BÜLBÜL
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Üniversiteler Mah. 1604. Cad.No: 9
Bilkent/Çankaya/ANKARA
Tel.: 0507 009 61 23
E-posta: bulbulesran@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Esra Nur BÜLBÜL: 0000-0001-8777-9368
Ayşegül ORUÇ: 0000-0002-0342-9692
Mahmut YAVUZ: 0000-0001-6755-6386

iki yıllık erken dönemde sağkalımın hemodiyaliz (HD) hastalarından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Uygun olan hastada tedavide öncelikli PD tercih edilebilir görünmektedir^{5,6}.

PD, bir kateter aracılığıyla glukoz çözeltisinin periton boşluğuna infüzyonu ve genellikle periyodlar halinde peritonda belirli bir süre bekletilmesi sonrası boşaltılmasıyla gerçekleştirilir. Bu sayede yarı geçirgen membran aracılığıyla peritoneal kapiller ile boşluktaki diyaliz solüsyonu arasında sıvı ve solüt değişimi sağlanır³. PD tedavisi, sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olarak temel iki tipe ayrılır³.

Bu çalışmadaki amacımız, PD tedavisinin halen KBH'da renal replasman tedavisi (RRT) seçeneklerinden biri olduğuna dikkat çekmek ve KBH'lı hastaların demografik verileri, tedavi modalite seçimi ve süreleri, hepatit serolojisi, tedavi süresince enfektif komplikasyonları gibi parametreleri literatür verilerine göre inceleyerek merkezimizin PD deneyimini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Kliniği, Polikliniği ve Diyaliz Ünitesinde KBH tanısı ile Ocak 1995-Mayıs 2017 arasında 18 yaş ve üzeri PD tedavisi uygulanan 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2017 tarih ve 2017-15/31 nolu karar ile onay alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu kararlarına uygun olarak planlanmıştır. Tedavi süresi 6 aydan kısa olan ve tedavi ret ya da dış merkeze sevk nedeni takibimizden ayrılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama± standart sapma (SD), normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerin tanımlayıcı istatistikleri median (minimum-maksimum) olarak, kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans (%) olarak verilmiştir. Normal dağılan numerik verilerin bağımsız ikili karşılaştırmalarında Student-t testi, normal olmayan numerik verilerin bağımsız ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız üçlü grupların karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Normal dağılan bağımlı grup karşılaştırmaları Paired-t testi ile, normal dağılmayan bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bağımsız kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare, Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Bağımlı kategorik verilerin

karşılaştırılmasında Mc Nemar testi uygulanmıştır. İki ya da daha fazla sayısal verinin karşılaştırılmasında normallik varsayımı sağlanması durumunda Pearson korelasyon analizi, sağlanmaması durumunda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21.0 programında $p = 0,05$ anlamlılık düzeyinde raporlanmıştır.

Bulgular

Hastaların genel yaş ortalaması 41,77 yıl idi. Hastaların 43'ü (%43,4) kadın, 56'sı (%56,6) erkek idi. Hastaların PD tedavi süresi ortalaması 92,12 ay olarak bulundu.

Komorbiditelere bakıldığında hastaların 16'sında diyabetes mellitus (DM), 57'sinde hipertansiyon (HT) mevcuttu.

Hastaların KBH primer etyolojisi incelendi. 26'sının idiyopatik olduğu saptanabilen nedenler arasında en sık nedenin %16,2 ile glomerülo nefrit olduğu ve onu sırasıyla %12,1 HT, %12,1 ürolojik nedenler, %10,1 DM, %10,1 polikistik böbrek hastalığı (PKBH), %3 piyelonefrit/geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu, %2 vaskülit ve %1 amiloidoz ve %7,1 diğer nedenlerin izlediği gözlemlendi (Tablo I).

Tablo I. Hastaların KBH Primer Etiyolojisi

	N	%
İdiyopatik	26	26,3
Glomerülo nefrit	16	16,2
Ürolojik	12	12,1
Hipertansiyon	12	12,1
Diyabetes Mellitus	10	10,1
PKBH	10	10,1
Diğer (malignite, ...)	7	7,1
Piyelonefrit/ İYE	3	3,0
Vaskülit	2	2,0
Amiloidoz	1	1,0

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, PKBH: Polikistik böbrek hastalığı

PD tedavi modalitelerine göre bakıldığında hastaların 35'inin APD, 43'ünün SAPD, 21'inin ise her iki tedaviyi de aldıkları saptandı. APD uygulanan hastaların tedavi süresi (ay) diğer modalitelere göre anlamlı olarak daha fazlaydı. (ikili grup karşılaştırmalarında sırasıyla $p=0,020$, $p=0,039$, $p=0,802$). PD tedavi süresince hastaların %35,4'ünde transplantasyon, %67,3'ünde HD öyküsü olduğu saptandı. HD ve transplantasyon öyküsü olup olmaması ile PD modaliteleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,159$, $p=0,831$). Hastalarda peritonit sayısı PD modalitelerine göre farklılık göstermekte olup ($p=0,007$) APD hastalarında

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin PD Deneyimi

peritonit sayısı diğerlerinden daha fazla bulundu. PD modaliteleri arasında kateter enfeksiyonu sayısı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,366$), (Tablo II).

Tablo II. Demografik veriler ve PD modalitelerinin bakılan parametreler ile ilişkisi

Değişken	PD Modaliteleri			p-değeri
	APD (n=35)	SAPD (n=43)	APD&SAPD (n=21)	
Cinsiyet				
Kadın	12(%27.9)	24(%55.8)	7(%16.3)	0.093
Erkek	23(%41.1)	19(%33.9)	14(%25)	
Yaş	38(18-67)	39(18-78)	42(18-67)	0.841
PD süresi (ay)	113(2-208)	76(8-243)	60(12-168)	0.034
Transplantasyon Öyküsü				
Yok	24(%37.5)	27(%42.2)	13(%20.3)	0.831
Var	11(%31.4)	16(%45.7)	8(%22.9)	
HD Öyküsü				
Yok	8(%25)	18(%56.2)	6(%18.8)	0.159
Var	27(%40.9)	24(%36.4)	15(%22.7)	
Katater Enfeksiyonu Sayısı	1(0-1)	0(0-4)	0.50(0-5)	0.366
Peritonit Sayısı	2(0-9)	1(0-7)	1(0-6)	0.007
DM				
Yok	31(%37.3)	34(%41)	18(%21.7)	0.567
Var	4(%25)	9(%56.2)	3(%18.8)	

PD: Periton Diyalizi, APD: Aletli periton diyalizi, SAPD: Sürekli ayakta periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz, DM: Diyabetes Mellitus

- PD Süresi ikili karşılaştırma: APD&SAPD p değeri=0.020, APD& Her ikisi p değeri=0.039, SAPD& Her ikisi p değeri=0.802
- Peritonit sayısı ikili karşılaştırma: APD&SAPD p değeri=0.007, APD& Her ikisi p değeri=0.067, SAPD& Her ikisi p değeri=0.727

Peritonit ve kateter enfeksiyonu sıklığı bakımından diyabeti olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,749$ ve $p=0,822$), (Tablo III).

Tablo III. Peritonit ve Katater Enfeksiyon Sayısı ve Öyküsünün Diyabet ile İlişkisi

Değişken	DM (YOK)	DM (VAR)	p-değeri
Peritonit Öyküsü			
Yok	24(%30.8)	5(%38.5)	0.749
Var	54(%69.2)	8(%61.5)	
Katater Öyküsü			
Yok	35(%46.7)	5(%41.7)	0.822
Var	39(%52)	7(%58.3)	

DM: Diyabetes Mellitus

Hastalar peritonit yönünden incelendiğinde peritonit etkenleri içinde en sık üreyen gram pozitif etkenin koagülaz negatif Staphylococcus (bunlar içinde de en sık S. epidermidis), gram negatif etkenin ise Escherichia coli olduğu saptandı. Kateter çıkış yeri kültür sonuçlarına göre ise en sık üreyen gram pozitif etkenin S. aureus ile S. epidermidis, gram negatif etkenin ise Pseudomonas aeruginosa olduğu gözlemlendi.

Son olarak hastaların hepatit serolojisi incelendi. Hastaların 6'sında Hepatit B'nin yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliği olup bunların 5'i tedavi almakta, 1'i tedavisiz izlenmekte idi. Hepatit C'ye karşı antikor (Anti-HCV) pozitifliği olan 7 hastanın ise 4'ü tedavi almakta, 3'ü tedavisiz izlenmekte idi. Çalışmamızda hem Anti-HCV hem HbsAg pozitifliği olan hasta yoktu (Tablo IV).

Tablo IV. Periton Diyalizi Hastalarının Hepatit Serolojisi

	Sayı	%
HbsAg (+)	6	6,06
Anti-HCV (+)	7	7,07
HbsAg (+) Anti-HCV (+)	0	0
HbsAg (-), Anti-HCV (-)	86	86,87
Toplam	99	100,00

HbsAg: Hepatit B'nin yüzey antijeni
Anti-HCV: Hepatit C'ye karşı antikor

Tartışma ve Sonuç

RRT arasında PD tedavisi daha az tercih edilmekle beraber Türk Nefroloji Derneği (TND) 2021 yılı sonu verilerine göre ilk RRT olarak PD başlanan hasta sayısında önceki yıla göre artış görülmektedir⁴. TND 2012 yılı sonu verilerine göre ise ülkemizde hastaların yaş ortalaması 40.5±16.3 ile çalışmamızla benzer bulundu². TND 2021 yılı sonu verilerinde %52,59'u kadın, %47,41'i erkek idi⁴. Çalışmamızda ise PD hastalarının %43,4'ü kadın, %56,6'sı erkek idi. Ülkemizde TND 2021 yılı sonu verilerine göre 3.417 PD tedavisi alan hastanın %64,88'i SAPD, %34,12'si APD uygulamaktadır⁴. Çalışmamızda da tedavi modaliteleri oranı literatür ile benzer şekilde SAPD lehineydi.

Hastaların 16'sında yandaş hastalık olarak DM eşlik etmekteydi, KBH etyolojisinde ise %10,1'inde DM saptanmıştı. Peritonit ve kateter enfeksiyonu sıklığı bakımından diyabeti olan ile olmayan grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı, enfektif komplikasyon sıklığında DM bir risk faktörü olarak saptanmadı. Fakat bu sonucun literatüre bakıldığında çelişkili olduğu izlenimine varıldı. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada DM hastalarında peritonit riskinin yüksek olduğu saptanmış⁷, yine Birleşik Krallık'ta yapılan Londra merkezli bir çalışmada

benzer olarak DM'nin peritonit için yüksek risk faktörü olduğu saptanmış⁸. Bu çelişkinin nedeni; diyabetik hasta sayımızın az olmasının bir sonucu olabileceği düşünüldü.

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2021 yılı sonu verilerine göre ülkemizde RRT olarak PD uygulanan hastaların KBH'nın primer etyolojilerine bakıldığında en sık nedenin HT olduğu ve sıklık sırasıyla DM, idyopatik (primeri bilinmeyen) ile diğer nedenler, glomerülonefrit, PKBH, obstrüktif üropati, amiloidoz, renovasküler hastalık, tübülointerstisyel nefrit olduğu görülmektedir⁴. Çalışmamızda hastalarımızın KBH etyolojik nedenleri sıklığı literatür ile farklılık göstermekte olup en sık neden idyopatik ve sıklık sırasıyla glomerülonefrit, HT, ürolojik nedenler, DM, PKBH, piyelonefrit/geçirilmiş İYE, vaskülit, amiloidoz ve diğer nedenler idi. HT ilk sırada yer alması, primer mi yoksa alta yatan başka bir renal hadiseye sekonder mi düşündürücü ve halen tartışmalı bir konudur. Bizim çalışmamızda ilk sırada primeri bilinmeyen grubun yer almasının bir nedeni tanınasal amaçlı yapılan renal biyopsilerin yetersiz materyal olabileceği gibi yeterli ve anlamlı histopatolojik veri elde edilememesine de bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Peritonit, PD tedavisinin önemli komplikasyonlarından biri olup hastaların PD tedavisinden HD'ye geçmesinin temel nedeni olmaya devam etmektedir. Peritonit vakalarının büyük çoğunluğunun nedeni bakterilerdir ve olguların %45-65'inde etken gram pozitif mikroorganizmalar, %15-35'inde etken gram negatif mikroorganizmalardır^{9,10}. Gram pozitif patojenler arasında en sık etken koagülaz negatif stafilokoklar olup tipik olarak temas ile kontaminasyon sonucudur. Güncel çalışmalardan birinde koagülaz negatif stafilokok gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların %60'ına ve genel olarak enfeksiyonların %39'una neden olmuştur¹⁰. Gram negatif peritonitin yaygın nedenleri arasında Escherichia coli, Klebsiella spp ve Pseudomonas aeruginosa (sırasıyla gram negatif enfeksiyonların %33, 25, 12'sinde) bulunmaktadır^{10,11}. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde en sık etkenin %65,9 oranla gram pozitif mikroorganizmalar ve bunların içinde de en sık patojenin koagülaz negatif S. epidermidis, gram negatifler içinde E. coli olduğu saptanmıştır. PD modaliteleri arasında kateter çıkış yeri enfeksiyonu sıklığında anlamlı fark saptanmazken peritonit sıklığı arasında APD lehine anlamlı farklılık saptandı. Bazı çalışmalarda ise APD tedavisi peritonit sıklığı açısından SAPD'den daha avantajlı bulunmuştur¹²⁻¹⁴. Bizim çalışmamızdaki fark tedavi modalitesinden ziyade APD hastalarının tedavi süresinin daha uzun oluşu ve ön planda hasta sayısının daha az oluşu ile hasta temelli modalitenin kullanımının anlaşılmasıyla ilgili bir sonuç olarak yorumlandı.

Sonuç olarak PD tedavisi, hastalara diyaliz merkezine bağımlı olmadan daha konforlu ve aktif yaşam olanağı sunması, hepatit B, C bulaş riskinin düşük olması, maliyetinin daha az olması, kolay uygulanabilir olması, kaliteli bir yaşam sağlaması nedeniyle hastalar için halen uygun bir RRT seçeneği olarak merkezimizde uygulanmaktadır. Peritonit ve kateter enfeksiyonları, modalite seçimi ve diğer RRT seçeneklerine geçiş açısından temel sorunlardan biri olarak görülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay tarihi: 24.10.2017
Karar no: 2017-15/31

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyostatistik Uzmanı Ayşegül Yabancı' ya istatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5): 713–735. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.
2. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N TS, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trablus S. *Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2012*. 2012; 743–800.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J LJ. *Harrison's Principal of Internal Medicine 19th edition*. 2015.
4. ATEŞ, Kenan; SEYAHİ, Nurhan; KOÇYİĞİT İ. T.C. Sağlık Bakanlığı Ve TürkNefrolojiDerneği Ortak Raporu. 2022. https://nefroloji.org.tr/uploads/files/REGISTRY_2022.PDF
5. Heaf JG, Lökkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(1): 112–117. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.1.112>.
6. Van De Luijngaarden MWM, Noordzij M, Stel VS, Ravani P, Jarraya F, Collart F, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(9): 2940–2947. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq845>.
7. Ozener C, Arikan H, Karayaylali I, Utaş C, Bozfakioğlu S, Akpolat T, et al. The impact of diabetes mellitus on peritoneal dialysis: The Turkey Multicenter Clinic Study. *Renal Failure*. 2014;36(2): 149–153. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.843275>.
8. Davenport A. Davenport2009. *Peritoneal Dialysis International*. 2009;29: 297–302.
9. Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney International*. 2006;70(SUPPL. 103): 55–62. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001916>.
10. Whitty R, Bargman JM, Kiss A, Dresser L, Lui P. Residual kidney function and peritoneal dialysis-associated peritonitis treatment outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12): 2016–2022.

Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin PD Deneyimi

- <https://doi.org/10.2215/CJN.00630117>.
11. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(10): 2584–2591. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh386>.
 12. Piraino B, Sheth H. Peritonitis - Does peritoneal dialysis modality make a difference? *Blood Purification*. 2010;29(2): 145–149. <https://doi.org/10.1159/000245641>.
 13. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, MacLeod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(10): 2991–2998. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm515>.
 14. Bieber SD. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Versus Automated Peritoneal Dialysis – Are There Differences in Outcomes? *Applied Peritoneal Dialysis: Improving Patient Outcomes*. 2021;163: 59–77. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70897-9_7.

Klinikoradyolojik Olarak Maligniteleri Taklit Eden Santral Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları

Mine ÖZŞEN¹, Şahsine TOLUNAY¹, Havva Merve DİNÇ¹,
Şeref DOĞAN², Hasan KOCAELİ²

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

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gözlenen şikayetlerin nonspesifik olması özellikle intrakranial tüberküloza ve beyin absesi başta olmak üzere çeşitli SSS enfeksiyon hastalığının klinikoradyolojik olarak malignitelerle karışabilmesine neden olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda klinikoradyolojik olarak maligniteleri taklit eden SSS enfeksiyöz hastalıklarının klinikoradyolojik ve histomorfolojik özelliklerini olgularımız üzerinden paylaşarak bilimsel literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada patoloji arşivi taranarak, 2010-2023 yılları arasında klinikoradyolojik bulgular doğrultusunda malignite ön tanısı ile opere edilen ancak histopatolojik değerlendirme sonucu santral sinir sisteminin enfeksiyon hastalıkları ile uyumlu tanı alan 19 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun 8'i kadın, 11'i erkekti. Olguların ortalama yaş değeri 51±15,68 iken yaş dağılımı 21 ile 72 arasında değişmekteydi. Klinikoradyolojik bulgular doğrultusunda 6 olguya glial tümör, 3 olguya tümörleziyon, 3 olguya neoplaziye bağlı patolojik kırık, 2 olguya meningeoma, 2 olguya metastaz, 2 olguya sinir kılıfı tümörü ve 1 olguya hipofiz adenomu ön tanısı ile eksizyon planlandı. Histomorfolojik değerlendirmede olguların %52,6'sında nekrotizan granülatöz iltihap, %15,8'inde süpüratif inflamasyon ve %10,5'inde kist hidatik ile uyumlu bulgular saptandı. SSS enfeksiyonları farklı predispozan durumlarda farklı etkenlerin neden olduğu, doğru ve etkin tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalite oranları yüksek hastalıklardır. Bu hastalıkların santral sinir sisteminin primer ve metastatik maligniteleri ile örtüşen şikayet, semptom ve radyolojik bulguya sahip olması doğru tanı koymayı zorlaştıran durumlardır. Olguyu değerlendirirken ihtimaller akıldan bulundurulmalı ve olgu klinik öyküsü ile birlikte bir bütün halinde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyöz hastalık. Glial tümör. Metastaz. Santral sinir sistemi.

Central Nervous System Infectious Diseases Mimicking Malignancies Clinoradiologically

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) infections are still an important cause of morbidity and mortality despite improved diagnostic and therapeutic methods. The nonspecificity of the observed complaints causes various CNS infectious diseases, especially intracranial tuberculoma and brain abscess, to be clinoradiologically misinterpreted as malignancies. Considering this situation, we aimed to contribute to the scientific literature by sharing the clinoradiologic and histomorphologic features of CNS infectious diseases that mimic malignancies clinoradiologically. In this retrospective study, pathology archives were reviewed and 19 cases who were operated with a prediagnosis of malignancy based on clinoradiologic findings between 2010 and 2023 but were diagnosed as infectious diseases of the central nervous system on histopathologic evaluation were included. Of the 19 patients included in the study, 8 were female and 11 were male. The mean age of the patients was 51±15.68 years and the age distribution ranged between 21 and 72 years. Based on clinoradiological findings, excision was scheduled with the preliminary diagnosis of glial tumor in 6 cases, tumoral lesion in 3 cases, pathological fracture due to neoplasia in 3 cases, meningeoma in 2 cases, metastasis in 2 cases, nerve sheath tumor in 2 cases and pituitary adenoma in 1 case. Histomorphologic evaluation revealed necrotizing granulomatous inflammation in 52.6%, suppurative inflammation in 15.8% and hydatid cyst in 10.5% of the cases. CNS infections are diseases caused by different agents in different predisposing conditions and have high morbidity and mortality rates if not treated properly and effectively. These diseases have overlapping complaints, symptoms and radiologic findings with primary and metastatic malignancies of the central nervous system, which makes it challenging to diagnose correctly. Possibilities should be kept in mind while evaluating the case and it should be evaluated as a whole together with the clinical history.

Keywords: Infectious disease. Glial tumor. Metastasis. Central nervous system.

Geliş Tarihi: 02.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 03.Kasım.2023

Dr. Mine ÖZŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa
Tel: 0532 160 17 37
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mine ÖZŞEN: 0000-0002-5771-7649
Şahsine TOLUNAY: 0000-0002-9038-0515
Havva Merve TURHAN: 0009-0007-4491-2297
Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-1994
Hasan KOCAELİ: 0000-0003-4140-5955

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. SSS enfeksiyonlarının sebep olabileceği sonuçları önlemek ancak erken ve doğru tanı ve tedavi ile mümkündür¹.

Sıklıkla bakteriyel ve viral menenjit şeklinde karşımıza çıkan SSS enfeksiyonları menenjit, ensefalit, ensefalomyelit, beyin apsesi gibi çok farklı klinik tablolarla da prezente olabilmektedir. Olgularda sıklıkla ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, bulantı-kusma, meningeal iritasyon bulguları ve fokal nörolojik bulgular görülmektedir^{2,3}. SSS enfeksiyonlarında gözlenen şikayetlerin nonspesifik olması özellikle intrakranial tüberküloz ve beyin absesi başta olmak üzere çeşitli SSS enfeksiyon hastalığının klinikoradyolojik olarak malignitelerle karışabilmesine neden olmaktadır⁴.

Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda klinikoradyolojik olarak maligniteleri taklit eden SSS enfeksiyöz hastalıklarının klinikoradyolojik ve histomorfolojik özelliklerini olgularımız üzerinden paylaşarak bilimsel literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak, 2010-2023 yılları arasında klinikoradyolojik bulgular doğrultusunda malignite ön tanısı ile opere edilen ancak histopatolojik değerlendirme sonucu santral sinir sisteminin enfeksiyon hastalıkları ile uyumlu tanı alan 19 olgu dahil edildi.

Olgulara ait hematoksilen-eozin ve immünohistokimyasal boyama yapılmış preparatlar yeniden değerlendirilerek histopatolojik özellikler kaydedildi.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, ilk klinik başvuru anındaki şikayet, ilk klinik başvuru anındaki Gloskow Koma Skoru, lezyon yerleşimi, lezyon sayısı, görüntüleme bulguları, ön tanı ve predispozan faktörler gibi klinik bilgiler elektronik hastane veri tabanı taranarak elde edildi. Çalışma öncesi yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (26 Eylül 2023 tarih, 2023-18/7 nolu karar).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun 8'i (%42,1) kadın, 11'i (%57,9) erkekti. Kadınların erkeklere oranı 0,7 olarak saptandı. Olguların ortalama yaş değeri $51 \pm 15,68$ iken yaş dağılımı 21 ile 72 arasında değişmekteydi. 18 yaşın altında olgu saptanmazken, 18-55 yaş arası 12 (%63,1) ve 55 yaş üzeri 7 (%36,9) olgu belirlendi.

Klinik başvuru anında en sık bildirilen şikayet ağrıydı. Ağrı şikayetini sırasıyla kuvvet kaybı, nöbet ve uyuşukluk şikayetleri takip etmekteydi. Ayrıca nadir olarak bilinç bulanıklığı, yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu ve bulantı-kusma da bildirilen şikayetler arasındaydı. Fizik muayene sonucu göre Gloskow Koma Skalası 14 olguda 15, 1 olguda 14, 2 olguda 13, 1 olguda 12 ve 1 olguda 11 olarak saptandı.

Radyolojik görüntülemelerde genellikle heterojen tarzda kontrastlanma gösteren, çevresinde ödem etkisi bulunan, bir kısmı çevre normal dokulara bası etkisi oluşturmuş, bazıları düzensiz sınırlı kitle lezyonu gözlemlendi. 19 lezyondan 1'i multifokal iken 18 olgu unifokaldi.

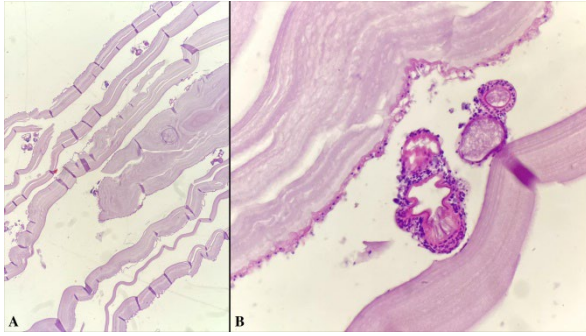
Lezyon yerleşimi 7 olguda (%36,8) supratentorial, 4 olguda (%21,1) posterior fossa ve 8 olguda (%42,1) spinaldi. Daha ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde supratentorial yerleşimli 7 olgudan 2'sinin frontal, 1'inin oksipital, 1'inin temporal, 1'inin oksipitotemporal, 1'inin talamus ve 1'inin sella turkica; posterior fossa yerleşimli 4 olgudan 3'ünün serebellum, 1'inin 4. Ventrikül; spinal yerleşimli 8 olgudan 4'ünün torakal, 4'ünün ise lomber bölge yerleşimli olduğu belirlendi.

Klinikoradyolojik bulgular doğrultusunda 6 olguya glial tümör, 3 olguya tümöral lezyon, 3 olguya neoplaziye bağlı patolojik kırık, 2 olguya meningioma, 2 olguya metastaz, 2 olguya sinir kılıfı tümörü ve 1 olguya hipofiz adenomu ön tanısı ile eksizyon planlandı.

Histomorfolojik değerlendirmede 10 olguda (%52,6) nekrotizan granümatöz iltihap (tüberküloz ile uyumlu), 3 olguda (%15,8) süpüratif inflamasyon (abse formasyonu ile uyumlu) ve 2 olguda (%10,5) kist hidatik ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil 1 ve Şekil 2). 4 olguda gözlenen bulgular nonspesifik olup granülasyon dokusu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Nekrotizan granümatöz iltihap tanısı; santralde nekroz, çevresinde bazıları birleşerek multinükleer dev hücreleri oluşturmuş epiteloid histiositler ile plazma hücrelerinin ve lenfositlerin gözlenmesi ile konulurken, süpüratif inflamasyon yoğun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve kist hidatik skoleks, germinatif membran, lameller kütiküler membran ve fibröz kapsülün varlığının (eksize edilen olgularda) izlenmesi ile konuldu. Radyolojik görüntülemesinde multifokal olarak saptanan tek olgumuzun histopatolojik tanısı nekrotizan granümatöz iltihap ile uyumluydu.

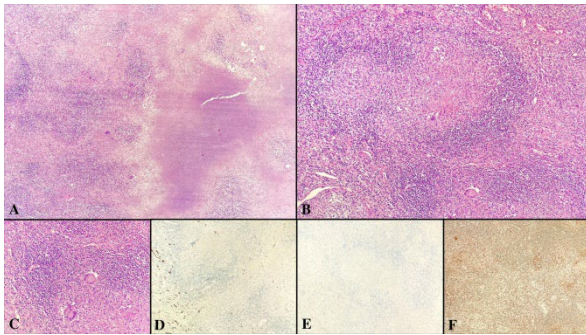
Olguların ayrıntılı anemnezleri olası bir predispozan faktör varlığı açısından değerlendirildiğinde 3 olguda diyabetes mellitus, 2 olguda otoimmün hastalık (romatoid artrit ve otoimmün hemolitik anemi), 1 olguda karaciğer transplantasyon öyküsü, 1 olguda malignite öyküsü ve 1 olguda kronik renal yetmezlik varlığı saptandı.

Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları



Şekil 1.

Sağ oksipitotemporal yerleşimli kist hidatik tanılı olgu. Lameller kütüküler membran, germinatif membran ve skoleks (A, H&Ex100, B, H&Ex400).



Şekil 2.

Sağ oksipital yerleşimli nekrotizan granülomatöz iltihap tanılı olgu. Santralde nekroz alanı, çevresinde histiyosit ve lenfositlerden oluşan granülom yapısı (A, H&E x40, B, H&E x200), Multinükleer dev hücreler (C, H&Ex400), GFAP immünohistokimyasal boyaması ile reaktif astrositlerde pozitif boyanma (D, x200), Nörofilament protein immünohistokimyasal boyaması ile granülom alanlarında negatif boyanma (E, x200), CD68 immünohistokimyasal boyanması ile histiyositlerde pozitif boyanma (F, x200).

Tartışma ve Sonuç

SSS enfeksiyonları akut, subakut veya kronik formda görülebilen, hızla ilerleyici ya da kendini sınırlayıcı şekilde klinik gidişat gösterebilen hastalıklardır. En sık karşılaşılan klinik formlar akut bakteriyel ve viral menenjitlerdir. Yaş, genetik, aşılama durumu, konakçı bağışıklık durumu, çevre koşulları, eşlik eden diğer hastalıklar gibi durumlar etiyojide önemlidir. Akut bakteriyel menenjitlerde genellikle *Streptococcus pneumoniae* (en sık), *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* ve Grup B Streptokoklar saptanırken akut viral menenjitlerin etiyojisinde enterovirüsler (en sık), herpes virüsler, adenovirüs, rinovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), influenza, kabakulak, lenfositik koriyomenenjit virüsü (LCM) ve arbovirüsler sıklıkla karşılaşılan etkenlerdir^{5,6}.

Sunwoo ve ark.larının yetişkin bakteriyel menenjitleri ile ilgili hastane bazlı çalışmalarında olguların %91,3'ünde beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe üreme gözlenirken, toplum kökenli menenjit olgularında *Klebsiella pneumoniae* (%25,6), sağlık hizmetiyle ilişkili menenjit hastalarında ise koagülaz negatif stafilokoklar (%28,0) en sık saptanan etkenlerdir⁷.

Anatomik bariyerlerle korunan santral sinir sisteminde enfeksiyon gelişimi genellikle çeşitli predispozan faktörler varlığında gözlenmektedir ancak yaklaşık %30 olguda altta yatan bir risk faktörü olmaksızın enfeksiyon gelişimi de söz konusudur⁸. Olgularda gözlenen risk faktörlerinin genel başlıkları sosyoekonomik ve davranışsal risk faktörleri, immünite ve yaş ilişkili risk faktörleri, immünitede ile ilişkili genetik varyasyonlar, altta yatan tıbbi durumlar ve iyatrojenik enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, primer immün yetmezlikler, maligniteler, kohlear implant, ventriküloperitoneal şant şeklindedir⁹. Bizim çalışmamızda olguların %42,1'inde altta yatan bir predispozan faktör mevcuttu.

Geniş ve heterojen bir hastalık spektrumundan oluşan SSS enfeksiyonlarından bazıları için tanımlanmış klasik şikayetler mevcuttur. Ateş, ense sertliği ve duyuşal değişiklikler bakteriyel menenjit için klasik iken, ateş, baş ağrısı ve fokal nörolojik defisit beyin absesi için, ateş, sinüzit ve nörolojik defisit ise subdural ampiyem için klasik şikayetlerdir¹⁰. Ancak unutulmamalıdır ki klasik klinik şikayetler her zaman bulunmayabilir. Doğru tanı ancak bulgu ve semptomların yanı sıra BOS incelemesi, mikrobiyolojik identifikasyon ve radyolojik görüntülemenin bir arada yapılması ile mümkündür¹¹. Aksi takdirde bu hastalıkları gerek birbirleri gerek farklı hastalıklar gerekse de malignitelerle karıştırmak olasıdır. Çalışmamızda klinikoradyolojik olarak malignitelerle karışan 19 olguya ait veriler sunulmaktadır. İngiliz literatürü maligniteyi taklit eden SSS enfeksiyonları açısından incelendiğinde sıklıkla tüberkülozlarla karşılaşmaktadır. Ancak bakteri (*nocardia*, *salmonella*, *treponema pallidum* vb.), mantar (kriptokok, *aspergilloma*) ve parazit (*tenia solium*, *wuchereria bancrofti* vb.) etkenlerinin de neden olduğu psödotümör tabloları bildirilmiştir¹²⁻¹⁵. Torres ve ark.larının psödotümöral santral sinir sistemi lezyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında psödotümör sıklığını %4,3 olarak saptamışlardır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan %15,7'sini enfeksiyon hastalıkları oluşturmaktadır ve bunlar tüberküloz, bakterial abse, sistiserkosis ve toxoplazmozis şeklindedir¹⁶. Torres ve ark.larının çalışmasında enfeksiyon hastalıkları psödotümörlerin üçüncü sıklıkla nedeni olarak saptanırken, Arismendo-Morilla ve ark.larının çalışmasında en sık etken olarak belirlenmiştir¹⁷.

Çalışmamızda serimizin %52,6'sını tüberküloz enfeksiyonu saptanan olgular oluşturmaktadır. Literatür verileri de değerlendirildiğinde sıklıkla santral sinir sisteminin primer ya da metastatik malignitelerini taklit ettiği görülen tüberküloz intrakranial soliter lezyonlar şeklinde saptanabildiği gibi meningeomalar başta olmak üzere dural tabanlı diğer lezyonları taklit eden en-plak lezyonlara da neden olabilmektedir. Özellikle soliter lezyonlar şeklinde gözlemlendiğinde tüberküloz malignitelerle karışmasında radyolojik olarak çevresinde ödem etkisi gösteren halkasal kontrast tutan lezyonlar şeklinde gözlenmesinin de etkisi belirgindir^{18,19}. Tanı sıklıkla periferinde lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan bir halka bulunan, santrali nekrotik ve nekroz etrafında bazıları bir araya gelerek multinükleer dev hücreleri oluşturan epiteloid histiosit kümeleri şeklindeki klasik histopatolojik bulguların gözlenmesi sonucu malignitelerin ekarte edilmesi ve etkenin izolasyonu mümkünür²⁰. Navorro-Flores ve ark.larının meta analizinde 28 ülkeden 12621 SSS tüberküloz olgusu değerlendirilmiştir. SSS'de tüberküloz enfeksiyon sıklığı tüm tüberküloz vakalarının %4,55'ini oluştururken, tüm menenjit vakalarının %13,91'idir. Tüberküloz için ise bu oranlar sırasıyla %0,52 ve %0,156'dır²¹.

SSS lokalizasyonunda kist hidatik nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. İntrakranial yer kaplayıcı lezyonların %1-2'sini oluşturmaktadır ki bu olgularında yaklaşık %50-75'i 18 yaş altı olgulardır²². Serimizde yer alan 2 kist hidatik olgusundan 1'i 21 yaşındayken, diğeri 66 yaşındadır. Bhatt ve ark.larının SSS'deki kistik nonneoplastik lezyonların histomorfolojik spektrumunu derledikleri çalışmalarında kist hidatik olgularının %1,3'ünü oluşturmaktadır ve ortalama yaş 27,4 olarak belirlenmiştir²³. Lezyonlar beyinde genellikle supratentorial spinal kordda ise torasik yerleşimlidir ve radyolojik olarak kontrast tutulumunun olmaması, perilezyonel ödem etkisinin minimal düzeyde oluşu veya olmayışı tanıya yardımcı bulgulardır²⁴. Ancak unutulmamalıdır ki lezyonlar komplike olarak da karşımıza çıkabilir. Komplike lezyonlarda radyolojik olarak gözlenen perilezyonel ödem ve komplet veya inkomplet halkasal kontrastlanma lezyonların malignitelerle karışmasına neden olabilmektedir²⁵. Histopatolojik değerlendirmede içten dışa doğru sırasıyla; skoleksler, nükleus içeren germinatif membran, nükleus içermeyen lameller kütiküler membran ve fibröz kapsül ya da nonspesifik iltihabi granülasyon dokusu izlenmektedir²⁶.

Santral sinir sistemi enfeksiyöz hastalıkları izlenen spesifik histopatolojik bulgularının yanı sıra özellikle periferik kısımlarda reaktif gliosis gözlenebilen patolojilerdir. Diffüz astrositoma ile de ayırıcı tanı içerisinde giren reaktif gliosis enfeksiyöz

hastalıklardan ayırımı lezyonu temsil eden örneklerin alınması halinde tanısal zorluk yaratan bir durum değilken lezyonu temsil etmeyen küçük biyopsi örneklerinde problem teşkil edebilmektedir. Nispeten eşit aralıklarla dağılmış uniform görünümde astrositlerin varlığı reaktif gliosis ile astrositik bir neoplaziyi ayırmada yardımcı bulgulardır. Tanısal olmamakla birlikte glial fibriler asidik protein (GFAP) ve ki-67 tanıya yardımcı immünohistokimyasal markerlardır²⁷.

SSS enfeksiyonları farklı predispozan durumlarda farklı etkenlerin neden olduğu, doğru ve etkin tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalite oranları yüksek hastalıklardır. Bu hastalıkların santral sinir sisteminin primer ve metastatik maligniteleri ile örtüşen şikayet, semptom ve radyolojik bulguya sahip olması doğru tanı koymayı zorlaştıran durumlardır. Olguyu değerlendirirken ihtimaller akılda bulundurulmalı ve olgu klinik öyküsü ile birlikte bir bütün halinde değerlendirilmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 26 Eylül 2023

Karar No: 2023-18/7

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Balın ŞÖ, Tartar AS, Demirdağ K, Akbulut A. Kliniğimizde Yatan Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Tanılı Hastaların Analizi: Beş Yıllık Sonuçlar. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2019;8:13
2. Tunkel AR, Van de beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA:Churchill Livingstone Elsevier; 2015:1097-137.
3. Altunal LN, Aydın M, Özel AS, Kanadalı A. Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Yedi Yıllık Değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2021;5(2):170-176.
4. Ahn JS, Yang DH, Kim YK, et al. Multiple intracranial tuberculomas mimicking granulocytic sarcomas in acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci.* 2007 Sep;22 Suppl(Suppl):S171-3.
5. Calleri G, Libanore V, Corcione S, De Rosa FG, Caramello P. A retrospective study of viral central nervous system infections: relationship amongst aetiology, clinical course and outcome. *Infection.* 2017;45:227-31.
6. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2021 Jun 1;34(3):386-395.

Sinir Sistemi Enfeksiyöz Hastalıkları

7. Sunwoo JS, Shin HR, Lee HS, et al. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. *Sci Rep*. 2021 Mar 16;11(1):6028.
8. Altunal LN, Öztürk S, Aydın M, Özel AS, Kanadalı A. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Tanılı 98 Olgunun Klinik Özellikleri. *ANKEM Derg* 2021;35(3):77-84
9. Lundbo LF, Benfield T. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. *Infect Dis (Lond)*. 2017 Jun;49(6):433-444.
10. Suthar R, Sankhyan N. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian J Pediatr*. 2019 Jan;86(1):60-69.
11. Tunkel AR. Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA:Churchill Livingstone Elsevier, 2015:1091-6.
12. Shrivastava A, Arora P, Khare A, Goel G, Kapoor N. Central nervous system filariasis masquerading as a glioma: case report. *J Neurosurg*. 2017 Sep;127(3):691-693.
13. Ying S, Li-Min L. Cerebral syphilis mimicking metastatic tumors: Report and review of the literature. *Neurol India*. 2018 Jul-Aug;66(4):1170-1172.
14. Kumar D, Nepal P, Singh S, et al. CNS aspergilloma mimicking tumors: Review of CNS aspergillus infection imaging characteristics in the immunocompetent population. *J Neuroradiol*. 2018 May;45(3):169-176.
15. Ansari AA, Korde P, Iratwar SW, Anjankar A. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord mimicking meningioma. *BMJ Case Rep*. 2022 Dec 9;15(12):e253040.
16. Torres YCALves-Leon SV, Lima MA. Frequency of Pseudotumoral Central Nervous System Lesions in an Oncology Center. *World Neurosurg*. 2019 Oct;130:e333-e337.
17. Arismendi Morillo GJ, Fernandez Abreu MC, Cardozo Sosa DP, Cardozo JJ. Non neoplastic space occupying lesions mimicking central nervous system tumors. *Rev Neurol*. 2004 Mar;38(5):427-30.
18. Aggarwal A, Patra DP, Gupta K, Sodhi HB. Dural Tuberculoma Mimicking Meningioma: A Clinicoradiologic Review of Dural En-Plaque Lesions. *World Neurosurg*. 2016 Apr;88:686.e1-686.e7.
19. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British infection society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009;59:167-87.
20. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017 Feb 10;7:1-12.
21. Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios K. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3482-3494.
22. Elvan-Tuz A, Karadag-Oncel E, Kara-Aksay A, Sarioglu FC, Karadag A, Yilmaz-Ciftoglu D. A rare case series of central nervous system cystic echinococcosis. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3):fmab056.
23. Bhatt AS, Mhatre R, Nadeesh BN, Mahadevan A, Yasha TC, Santosh V. Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System-Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases. *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Jul;10(3):494-501.
24. Padayachy LC, Ozek MM. Hydatid disease of the brain and spine. *Childs Nerv Syst*. 2023 Mar;39(3):751-758.
25. Din ND, Raza M, Rahim S, Memon W, Ahmad Z. Hydatid disease of central nervous system, a clinicopathological study of 33 cases. *J Neurosci Rural Pract*. 2023 Apr-Jun;14(2):293-297.
26. Gün Seda, Ö Terzi, F Karagöz. *Patoloji Uzmanı Gözüyle Kist Hidatik*. *Kocatepe Tıp dergisi*. 2019;20(4):260-263.
27. Geramizadeh B, Kohandel-Shirazi M, Soltani A. A Simple Panel of IDH1 and P53 in Differential Diagnosis Between Low-Grade Astrocytoma and Reactive Gliosis. *Clin Pathol*. 2021 Feb 11:14:2632010X20986168.

Kolorektal Kanserde Rapamisin ve Vemurafenib'in Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması

Hilal NAKKAŞ¹, Tuba ÖZDEMİR SANCI¹, Beyza Ecem ÖZ BEDİR², Emine TERZİ²

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Kolorektal kanser (KRK), dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür. KRK'de ilk tedavi seçeneği cerrahi ve kemoterapidir. Ancak, kullanılan ilaçlara karşı gelişen direnç, uygulanan kemoterapinin başarısız olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda yeni teröpatik ajan arayışları, KRK gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan farklı moleküler mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. mTOR ve MAPK sinyal yollarının KRK gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, KRK hücrelerinde mTOR yolağı inhibitörü Rapamisin (RAPA) ve MAPK yolağı inhibitörü Vemurafenib (VMF)'in apoptoz üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, insan KRK hücrelerinde üretilen HT29 hücre hattı kültüre edilmiştir. RAPA ve VMF'nin HT29 KRK hücreleri üzerindeki uygun dozunun belirlenmesi için WST-1 testi ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi amacıyla da akım sitometrisi yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre, HT29 hücrelerine uygulanacak olan RAPA ve VMF dozu 24. saatte sırasıyla 46,97 μM ve 35,84 μM olarak bulunmuştur. HT29 hücrelerinde RAPA'nın apoptotik süreç üzerinde VMF'den daha etkin olduğu bulunmuştur (RAPA için; $p < 0.0001$, VMF için; $p < 0.01$). Sonuç olarak, çalışmamızda RAPA ve VMF'nin HT29 kolorektal kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı ve apoptozu kaspaz 3/7 yolu ile indüklediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, mTOR, MAPK, Rapamisin, Vemurafenib.

Comparison of Apoptotic Effects of Rapamycin and Vemurafenib in Colorectal Cancer

ABSTRACT

The third most prevalent cancer in the world is colorectal cancer (CRC). Chemotherapy and surgery are the primary CRC treatments. Patients with CRC develop resistance to the chemotherapy treatments, which leads to the chemotherapy's failure. Due to this, various molecular processes that contribute to the development and progression of CRC have come into attention recently. mTOR and MAPK signaling pathways are crucial for the growth of CRC and mTOR pathway inhibitor RAPA and the MAPK pathway inhibitor VMF affected the apoptosis of CRC cells. Human CRC cells HT29 were cultured. The WST-1 test was used to identify the optimum dose of RAPA and VMF on HT29 CRC cells. To determine the apoptotic effects of RAPA and VMF on HT29 cells, flow cytometry was performed. Statistical significance level was accepted as $p \leq 0.05$. According to the data we obtained, the dose of RAPA and VMF to be applied to HT29 cells was found to be 46.97 μM and 35.84 μM , respectively, at the 24th hour. RAPA was found to have a greater impact on apoptosis in HT29 cells than VMF ($p < 0.0001$ for RAPA, $p < 0.01$ for VMF). In summary, our study found that RAPA and VMF decreased the viability of HT29 colorectal cancer cells and caused apoptosis via the caspase 3/7 pathway.

Keywords: Colorectal cancer, mTOR, MAPK, Rapamycin, Vemurafenib.

Geliş Tarihi: 16.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 21.Kasım.2023

Dr. Emine TERZİ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara
Tel: 0539 513 71 06
E-posta: emineterzi1990@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hilal NAKKAŞ: 0000-0003-0901-8875
Tuba ÖZDEMİR SANCI: 0000-0002-9468-4719
Beyza Ecem ÖZ BEDİR: 0000-0002-0596-834X
Emine TERZİ: 0000-0001-9106-3848

Kolorektal kanser (KRK), genetik ve çevresel etiyolojiye sahip olan kanser türlerinden biridir¹. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre KRK, dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür². Tüm kanserlerin %10'u ve kanserden meydana gelen ölümlerin %9.4'ünü oluşturmaktadır³. KRK, kolon veya rektumda glandüler epitel hücrelerinin anormal çoğalmasından kaynaklanır. KRK, sporadik, kalıtsal ve kolitle ilişkili olabilir. Hem çevresel hem de genetik faktörler KRK gelişme riskini belirler. Uzun süredir devam eden ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastalarda KRK gelişme riski yaşla birlikte artmaktadır⁴. KRK için ana risk faktörünün yaş olduğu belirtilmiştir. Beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı ile ilişkili bazı aktiviteler de risk faktörleri arasındadır. Sigara ve alkol tüketiminin de KRK riskini arttırdığı gösterilmiştir⁵.

KRK'de teşhis, invaziv bir uygulama olan kolonoskopiye dayanır. Bunun yanında dışkıda gizli kan ve kan biyobelirteçleri (Karsinoembriyonik antijeni (CEA), Kanser antijen 19-9 (CA 19-9), C-Reaktif Protein (CRP)) KRK teşhisinde kullanılır⁶. KRK'de hastalar uzun yıllardır hastalığa karşı ilk basamak tedavi olarak bilinen cerrahi ve kemoterapiyle tedavi edilmektedir. İlk basamak ve adjuvan tedavideki gelişmeler KRK için hayatta kalma süresini artırmaktadır. KRK vakalarının yaklaşık dörtte birine ileri aşamada teşhis konulmaktadır, bu da cerrahi tedavi ile hastalığı kontrol altına almayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kemoterapi tümörün küçültülmesine veya stabilize edilmesine yardımcı olmak için ameliyat ile kombine halde uygulanır⁷.

KRK'nin gelişiminde ve ilerlemesinde farklı moleküler mekanizmalar rol oynar. Genetik ve epigenetik değişiklikler, KRK'yı metastaz aşamasına ilerletebilen sinyal iletim yollarının aktivasyonuna yol açabilir⁸. Fosfatidilinositol-3-kinaz/Protein kinaz B/Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (PI3K/Akt/mTOR) sinyal yolağı hücre büyümesini, hareketliliğini, sağkalımını, metabolizmasını ve anjiyogenezini düzenleyip, tümör gelişimine katkıda bulunan hücre içi sinyal iletim yollarından birisidir⁹. Bu sinyal yolağında yer alan mTOR, kritik anabolik süreçleri uyararak, büyüme için besinleri ve hormonları tespit ederek ve çeşitli çevresel sinyallere yanıt vererek hücre büyümesini ve proliferasyonu kontrol eden bir serin/treonin protein kinazdır. mTOR'un kolorektal kanser tedavisi için etkili bir hedef olduğu *in vitro* ve klinik öncesi araştırmalarla kanıtlanmıştır. Bunun yanında mTOR inhibitörlerinin etkileri çeşitli KRK modellerinde de rapor edilmiştir¹⁰. *Streptomyces hygroscopicus* bakterisinden elde edilen bir antibiyotik olan Rapamisin (RAPA), bilinen en eski mTOR inhibitörüdür. RAPA, antifungal, immünosupresif ve antiproliferatif özellikleri olan bir ajandır. RAPA kullanımı 1999 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. RAPA ve analogları günümüzde kanser tedavisi için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Klinik öncesi çalışmalarda, çeşitli kanserlerde antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir¹¹. RAPA, umut verici bir kanser tedavisi seçeneğidir.

KRK hastalarının yaklaşık %10'unda BRAF mutasyonları bulunur ve ortalama sağkalım süresi bir yıldan kısa olup kötü bir prognozla karakterize edilir. BRAF mutasyonlu KRK tümörleri, KRK patogenezinde klinik ve moleküler bir heterojenite ile karakterize edilir. BRAF mutasyonlarının KRK'de nadir olması nedeniyle, mevcut veriler yetersizdir ancak; KRK'nın iki farklı moleküler fenotipi tanımlanabilmiştir: BRAF V600E ve V600 mutasyona uğramamış¹². Ticari adı Zelboraf olan Vemurafenib (VMF), 2011 yılında FDA tarafından onay almış, primer hedefi B-Raf proteini olan ve BRAFV600E

mutasyonuna özgü kullanılan bir ilaçtır¹³. VMF, mutasyona uğramış BRAF monomerinin ATP bağlayıcı bölgesini bloke ederek Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağını inhibe eder^{14,15}. MAPK sinyal yolağı, büyüme faktörleri tarafından aktive edilebilir ve ayrıca KRK gelişiminde anahtar rol oynamaktadır¹⁶. BRAF mutasyonunu taşıyan melanom hücrelerinin VMF'ye güçlü bir yanıt vermesine karşın, KRK hücrelerinin VMF'ye yanıt vermediği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bu nedenle BRAF mutasyonunu taşıyan KRK'nin tedavisi için VMF ve Epidermal büyüme faktörü (EGFR)'den oluşan bir kombinasyon terapisi geliştirilmiştir¹⁷.

Bu çalışmada, kültüre edilen HT29 kolorektal kanser hücrelerine mTOR yolağı inhibitörü RAPA ve MAPK yolağı inhibitörü VMF uygulanmıştır. RAPA ve VMF'nin kolon kanseri hücrelerinde apoptoz sürecine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, bu inhibitörlerin, kolorektal kanser hücrelerinin canlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

İnsan KRK hücreleri HT29, Amerikan Hücre Kültür Koleksiyonun'dan (ATCC, HTB-38TM) satın alınmıştır. HT29 hücreleri BRAFV600E mutasyonu barındırır. %10 Fetal Bovin Serum (FBS, sıcaklık inaktif, Capricorn, CP17-1756), %1 penisilin-streptomisin (Capricorn, CP17-1828) ve %1 non-esansiyel aminoasit (Biowest, MS00LD2019) içeren yüksek glikoz DMEM (Biowest, L0102) besiyerinde 37°C ve %5 CO₂ koşullarında kültüre edilmiştir. Besiyeri, iki günde bir değiştirilmiştir. Hücrelerin yoğunluğu %80-90'a ulaştığında pasajlama yapılmıştır. Pasajlama yaparken hücreleri kaldırmak için Tripsin-EDTA (Gibco, 25200-056) kullanılmıştır.

Inhibitörlerin Hazırlanması

RAPA ve VMF, sırasıyla Cayman Chemical ve SelleckChem'den satın alınmıştır. Bu inhibitörlerin stok çözeltileri 300 µM olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Bu inhibitörler, 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM'lık konsantrasyonlarda 24. ve 48. saatlerde test edilmiştir.

Sitotoksikite Analizi

RAPA ve VMF, HT29 kolorektal kanser hücreleri üzerindeki etkin dozunun belirlenmesi için 2- (4-iyodofenil) -3- (4-nitrofenil) -5- (2,4-disülfenil) -2 H tetrazolyum monosodyum tuzu (WST-1) testi kullanılmıştır. Bu test, tetrazolyum tuzu olan WST-1'in, mitokondriyal dehidrojenazlar tarafından formazan kristallerine dönüştürülmesi prensibine dayanır. HT29 hücreleri 96 kuyucuklu plakalara ekilip inkübasyona bırakılmıştır. Hücrelere sırasıyla 0, 2.5,

KRK'da RAPA ve VMF'nin Apoptotik Etkileri

5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM'lık konsantrasyonlarda hazırlanan RAPA ve VMF uygulanmıştır. Hücre canlılığı 24. ve 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Her bir kuyucuğa 10 µL WST-1 solüsyonu (Cayman Chemical, 10008883) ilave edilip hücreler, 37°C'de 2-4 saat inkübasyona bırakılmıştır. Testin son aşamasında 450 nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır. Hücrelerin %50'sini inhibe eden inhibitör dozu (IC₅₀) değerleri Graphpad Prism 9.1.0 programında hesaplanmıştır.

Annexin V/PI Analizi

RAPA ve VMF 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM dozlarında HT29 hücrelerine uygulanarak 24 ve 48 saat süreyle muamele edilmiştir. İnkübasyon sonunda hücreler Tripsin-EDTA ile kaldırılmıştır. Toplanan tüm hücreler PBS ile yıkandıktan sonra 1:1 oranında bağlama tamponu eklenmiştir. Hücreler 12x75 mm'lik polistren bir tüpe alınmıştır. Daha sonra, 1X Annexin Binding buffer ile 5'er µl Annexin V-Floresan İzotiyosiyanat (Annexin V-FITC) ve Propidyum İyodür (PI) eklenmiştir. Hücreler, 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra ACEA novocyte akım sitometri cihazı (Agilent) ile ölçüm yapılmıştır. Analizler sonrasında canlı olan hücreler PI (-), Annexin V (-); erken apoptotik hücreler PI (-), Annexin V (+); geç apoptotik hücreler PI (+), Annexin V (+) ve nekrotik hücreler PI (+), Annexin V (-) şeklinde değerlendirmeye alınmıştır.

Kaspaz 3/7 Analizi

HT29 hücrelerinin kaspaz 3/7 apoptotik yolağını kullandığını göstermek için The Muse® Caspase-3/7 Kiti kullanılmıştır. HT29 hücreleri RAPA ve VMF ile muamele edilip inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında, toplanan canlı ve ölü hücreler Muse Caspase-3/7 kiti protokolüne göre çalışılmıştır. ACEA Novocyte (Agilent) akım sitometri cihazında ölçüm yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

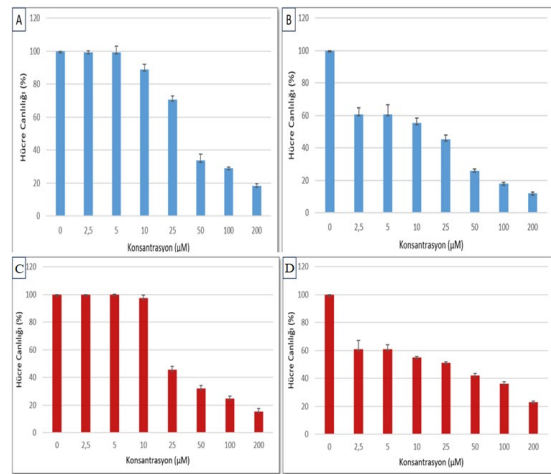
İstatistiksel analiz, Student's t testi ve two way ANOVA kullanılarak GraphPad Prism 9.1.0 programında yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

RAPA ve VMF'nin HT-29 kolorektal kanser hücreleri üzerine olan etkin dozunun belirlenmesi

HT-29 kolorektal kanser hücrelerine 24. ve 48. saat dilimlerinde 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM dozlarında RAPA ve VMF uygulaması yapılmıştır ve hücreler için uygun olan sitotoksik doz belirlenmiştir. WST-1 sonuçlarına göre RAPA ile 24 saat muamele edilen HT-29 hücreleri için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık

oranları %100, %99, %99, %89, %70, %33, %29 ve %18 olarak bulunmuştur (Şekil 1A). RAPA ile 48 saat muamele edilen HT-29 hücreleri için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık oranları %100, %60, %60, %55, %44, %26, %18 ve %12 olarak bulunmuştur (Şekil 1B). VMF ile 24 saat muamele edilen HT-29 hücreleri için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık oranları %100, %100, %100, %97, %45, %32, %24 ve %15 olarak bulunmuştur (Şekil 1C). VMF ile 48 saat muamele edilen HT-29 hücreleri için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık oranları %100, %61, %61, %55, %51, %42, %36 ve %23 olarak bulunmuştur (Şekil 1D). Bu verilere göre HT-29 hücrelerine uygulanacak olan RAPA ve VMF dozları 24. saatte sırasıyla 46,97 ve 35,84 µM olarak bulunmuştur.



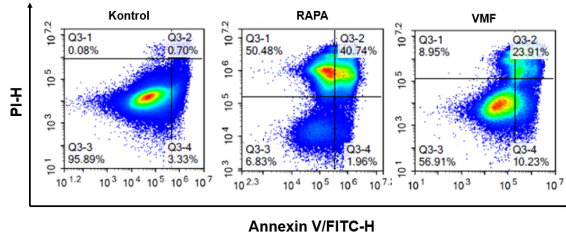
Şekil 1.

A. Farklı konsantrasyonlarda RAPA ile 24 saat müdahale edilmiş HT29 hücrelerine ait hücre canlılığı grafiği. **B.** Farklı konsantrasyonlarda RAPA ile 48 saat müdahale edilmiş HT29 hücrelerine ait hücre canlılığı grafiği. **C.** Farklı konsantrasyonlarda VMF ile 24 saat müdahale edilmiş HT29 hücrelerine ait hücre canlılığı grafiği. **D.** Farklı konsantrasyonlarda VMF ile 48 saat müdahale edilmiş HT29 hücrelerine ait hücre canlılığı grafiği.

RAPA ve VMF'nin HT-29 hücrelerinin canlılığı ve apoptozu üzerine olan etkilerinin Annexin V/PI Analizi ile Belirlenmesi

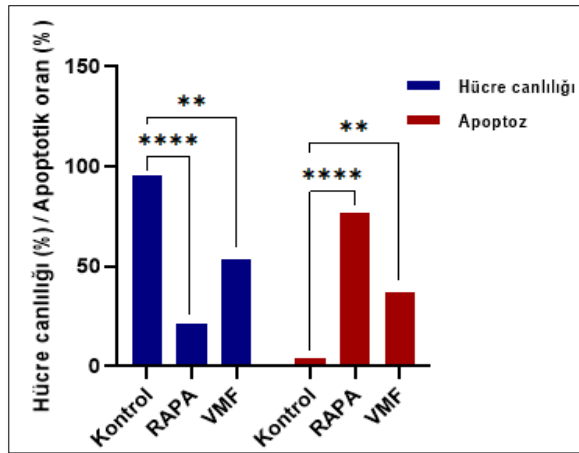
RAPA ve VMF'nin HT-29 hücrelerinde apoptoz ve hücre canlılığı üzerine olan etkilerinin belirlenmesi için propidyum iyodür (PI) ve Annexin V/FITC kullanılarak akım sitometrisi yapılmıştır (Şekil 2). Hücreler kontrol grubu, RAPA uygulanan grup ve VMF uygulanan grup olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. RAPA ve VMF uygulanmış gruplar

kontrol grubuyla kıyaslandığında apoptozda anlamlı bir şekilde artış görülmüştür. Ancak RAPA'daki artış VMF'den daha anlamlı bulunmuştur (RAPA için; $p<0.0001$, VMF için; $p<0.01$). Ayrıca, RAPA ve VMF uygulanan HT-29 hücrelerinde hücre canlılığında anlamlı bir şekilde azalma gözlenmiştir. Ancak RAPA'daki azalma VMF'den daha anlamlı bulunmuştur (RAPA için; $p<0.0001$, VMF için; $p<0.01$) (Şekil 3).



Şekil 2.

RAPA ve VMF'nin HT29 kolorektal kanser hücrelerinde Annexin V-PI boyaması yapılarak apoptoz üzerine etkilerinin belirlenmesi.

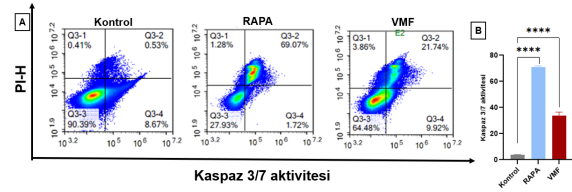


Şekil 3.

RAPA ve VMF, HT29 kolorektal kanser hücrelerinde hücre canlılığını azaltır (RAPA için; $p<0.0001$, VMF için; $p<0.01$). RAPA ve VMF, HT29 kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu uyarır (RAPA için; $p<0.0001$, VMF için; $p<0.01$).

RAPA ve VMF'nin HT-29 kolorektal kanser hücre ölümü üzerindeki etkisinin kaspaz 3/7 Analizi ile Belirlenmesi

Annexin V/PI analizleri sonrasında akım sitometrisi ile kontrol grubu, RAPA uygulanan ve VMF uygulanan gruplarda kaspaz 3/7 aktivasyonuna bakılmıştır. RAPA uygulanan ve VMF uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış kaspaz 3/7 aktivitesi görülmüştür ($p<0.0001$) (Şekil 4).



Şekil 4.

A) HT29 kolorektal kanser hücrelerine uygulanan RAPA ve VMF'nin kaspaz 3/7 aktivitesi üzerine etkilerinin akım sitometrisi ile gösterilmesi. B) RAPA ve VMF, HT29 kolorektal kanser hücrelerinde kaspaz 3/7 aktivitesini arttırmıştır ($p<0.0001$).

Tartışma ve Sonuç

KRK, dünyadaki en ölümcül ve en yaygın maligniteler arasında yer almaktadır. Cerrahi ve kemoterapi uzun süredir KRK hastaları için ilk tercih olmuştur. Ancak KRK'nın prognozu, özellikle metastatik lezyonları olan hastalar için hiçbir zaman tatmin edici olmamıştır¹⁸. PI3K/Akt/mTOR ve MAPK yolağı gibi birçok onkogenik sinyal yolağı KRK'nın başlamasına, prognozuna ve migrasyonuna aracılık eder. Eğer bu sinyal yollarının spesifik biyolojik etkileşimlerine tamamen müdahale edilebilirse KRK tedavisinde önemli bir adım atılmış olabilir¹⁹. Mevcut veriler bu yolları inhibe ettiği bilinen sayılı sayıda inhibitörün klinikte kullanıldığını ifade etmektedir. Diğer ajanların büyük bir kısmı klinik öncesi veya deneme aşamasında kalmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda FDA onaylı inhibitörlerin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini karşılaştırdık.

RAPA, *Streptomyces hygroscopicus*'tan elde edilen ve antifungal özellikleri olduğu bilinen bir metabolittir. Daha sonra bu metabolitin memeli hücrelerinde immüsupresan ve antiproliferatif özelliklere sahip olduğu keşfedilmiştir. RAPA, FK506 koruyucu protein olan FKBP12 ile PI3K/Akt/mTOR sinyal yolunda yer alan mTOR proteininin alt birimi olan FK506'ya bağlanarak inhibisyon gerçekleştirir. RAPA'nın antitümör potansiyeli oldukça ilgi çekmektedir. Günümüzde RAPA ve türevlerinin antikanser ajan olarak kliniklerde kullanımı yaygındır²⁰. Alayev ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada meme kanserinde RAPA'nın resveratrol ile kombine uygulamasının Akt aktivasyonunun ve otofajinin düzenlenmesini önleyerek apoptozu neden olduğunu göstermektedir²¹. Dai ve ark.'ları ise, RAPA'nın pankreatik kanser hücrelerinde proliferasyonu etkili bir şekilde inhibe edebildiğini ve apoptoz ve otofajiyi indükleyebildiğini göstermiştir²². Shafer ve ark.'ları ise RAPA'nın endometriyal kanser hücrelerinde paklitakselin etkilerini hücre çoğalmasının inhibisyonu ve apoptozun uyarılması yoluyla güçlendirdiğini gösterilmiştir²³. RAPA'nın KRK üzerindeki ilk antiproliferatif etkisi Eng ve

KRK'da RAPA ve VMF'nin Apoptotik Etkileri

ark.ları tarafından gösterilmiştir²⁴. Li ve ark.ları ise RAPA'nın kolon kanseri hücreleri olan HCT-116 hücrelerinin apoptozunu indüklediğini belirtmiştir²⁵.

VMF, B-Raf mutasyonu olan kanserlerde onaylanmış ilk FDA onaylı ilaçtır. Mutant B-Raf proteini, tüm melanomların yaklaşık yarısı dahil olmak üzere tüm solid tümörlerin %6-8'inde bulunur. Klinik öncesi çalışmalar VMF'nin metastatik melanomlu hastalarda kullanılmasını desteklemiştir. Daha sonra B-Raf mutant metastatik melanomun tedavisi için VMF kullanımının onayı alınmıştır²⁶. VMF'nin antikanser etkisinin en fazla BRAFV600E mutasyonu barındıran metastatik melanomlu hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Diğer kanser türlerindeki etkileri ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Kopetz ve ark.ları yaptıkları çalışmada VMF'nin BRAFV600E mutasyonu barındıran KRK'lı hastalardaki etkisini görmeyi amaçlamıştır. Çalışmanın sonucunda VMF'nin KRK'lı hastalarda metastatik melanomlu hastalarda olduğu kadar anlamlı bir klinik aktivite göstermediği belirtilmiştir²⁷. Hu ve ark.ları VMF'nin tek yada başka ajanlarla kombine halinde kullanımının KRK hücrelerinde apoptozu indükleyeceğini göstermiştir²⁸. Hong ve ark.ları, Vemurafenib'in Cetuximab ve İrinotekan ile kombine halinde kullanımının hastaların sağkalımını artırdığını belirtmişlerdir²⁹. Zhi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada PHA-665752 ve vemurafenib ile kombine tedavi, in vitro ve in vivo CRC hücre büyümesini, her iki ajanın tek başına kullanıldığı tedaviye göre daha etkili bir şekilde baskılamıştır. Bu yaklaşımın BRAFV600E mutasyonu olan KRK hastalarının tedavisinde etkili bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir³⁰.

Yaptığımız çalışmada yukarıda bahsedilen PI3K/Akt/mTOR ve MAPK yolağının FDA onaylı inhibitörleri olan RAPA ve VMF'nin HT-29 kolon kanseri üzerindeki apoptotik etkilerinin karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca kaspaz 3-7 aktivite seviyelerini belirledik. Literatürde daha önce bu iki inhibitörün apoptoz üzerine olan etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmanın sonucunda yukarıda bahsedilen çalışmalara paralel olarak RAPA'nın HT-29 hücrelerinde VMF'ye göre apoptozu daha anlamlı bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca hem RAPA hem de VMF uygulanan hücre gruplarında Kaspaz 3/7 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu da apoptozun Kaspaz 3/7 yolu ile indüklediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda RAPA ve VMF'nin HT29 kolorektal kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı ve apoptozu kaspaz 3/7 yolu ile indüklediği görülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde, RAPA'nın HT29 kolorektal kanser hücrelerine uygulandığında oldukça etkili sonuçlar verdiğini tespit ettik. Çalışmamız literatürdeki ilişkili çalışmalarla

uyumlu olup gelecek çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Bunlara ek olarak, kolorektal kanser hücrelerine farklı kemoterapötik ajanların tek ve/veya kombine halde uygulanması kolon kanserinin klinik öncesi çalışmaları için yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmamızda hücre kültürü yapıldığı için etik kurul onayına ihtiyaç duyulmamıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, Hatzis P, Agapiou A, Fragkou E, Tsiaoussis G, Potamitis G, Zaravinos A, Andreou C, Antoniadis A, Shiammas C, Apidianakis Y. Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention. *Metabolites*. 2022 May 30;12(6):499
2. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;16(12):713-732. doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5.
4. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, Lim YC, Kibria KMK, Mohiuddin AKM, Ming LC, Goh KW, Hadi MA. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 29;14(7):1732. doi: 10.3390/cancers14071732
5. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197.
6. Karl J, Wild N, Tacke M, Andres H, Garczarek U, Rollingner W, et.al. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;6(10):1122-8.
7. Messersmith WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5.5):599-601. doi: 10.6004/jnccn.2019.5014.
8. Farooqi AA, de la Roche M, Djamgoz MBA, Siddik ZH. Overview of the oncogenic signaling pathways in colorectal cancer: Mechanistic insights. *Semin Cancer Biol*. 2019 Oct;58:65-79.
9. Yang J, Nie J, Ma X, Wei Y, Peng Y, Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer*. 2019 Feb 19;18(1):26. doi: 10.1186/s12943-019-0954-x.
10. Afzal O, Altamimi ASA, Mubeen B, Alzarea SI, Almalki WH, Al-Qahtani SD, Atiya EM, Al-Abbasi FA, Ali F, Ullah I, Nadeem MS, Kazmi I. mTOR as a Potential Target for the Treatment of Microbial Infections, Inflammatory Bowel

- Diseases, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 18;23(20):12470. doi: 10.3390/ijms232012470.
11. Hua H, Kong Q, Zhang H, Wang J, Luo T, Jiang Y. Targeting mTOR for cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2019 Jul 5;12(1):71. doi: 10.1186/s13045-019-0754-1.
 12. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, Andrikou K, Cascinu S, Gelsomino F. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 28;20(21):5369. doi: 10.3390/ijms20215369.
 13. Hertzman Johansson C, Egyhazi Brage S. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics,* 2014, 142(2):176-82.
 14. Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research,* 2019, 144:19-50.
 15. Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future, *Cancers (Basel),* 2019, 11(8):1197.
 16. Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Nica RI, Greabu M, Totan AR, Jinga M. Growth Factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Colorectal Cancer Pathogenesis: Where Are We Now? *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 23;22(19):10260. doi: 10.3390/ijms221910260.
 17. Kikuchi K, Hoshino D. Sensitization of HT29 colorectal cancer cells to vemurafenib in three-dimensional collagen cultures. *Cell Biol Int.* 2020 Feb;44(2):621-629. doi: 10.1002/cbin.11262.
 18. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 20;5(1):22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z.
 19. Tiwari A, Saraf S, Verma A, Panda PK, Jain SK. Novel targeting approaches and signaling pathways of colorectal cancer: An insight. *World J Gastroenterol.* 2018 Oct 21;24(39):4428-4435. doi: 10.3748/wjg.v24.i39.4428.
 20. Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: one drug, many effects. *Cell Metab.* 2014 Mar 4;19(3):373-9. doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.001.
 21. Alayev A, Berger SM, Kramer MY, Schwartz NS, Holz MK. The combination of rapamycin and resveratrol blocks autophagy and induces apoptosis in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2015 Mar;116(3):450-7.
 22. Dai ZJ, Gao J, Ma XB, Kang HF, Wang BF, Lu WF, et.al. Antitumor effects of rapamycin in pancreatic cancer cells by inducing apoptosis and autophagy. *Int J Mol Sci.* 2012 Dec 21;14(1):273-85.
 23. Shafer A, Zhou C, Gehrig PA, Boggess JF, Bae-Jump VL. Rapamycin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Int J Cancer.* 2010 Mar 1;126(5):1144-54.
 24. Eng CP, Sehgal SN, Vézina C. Activity of rapamycin (AY-22,989) against transplanted tumors. *J Antibiot (Tokyo).* 1984 Oct;37(10):1231-7. doi: 10.7164/antibiotics.37.1231.
 25. Li S, Yang G, Zhu X, Cheng L, Sun Y, Zhao Z. Combination of rapamycin and garlic-derived S-allylmercaptocysteine induces colon cancer cell apoptosis and suppresses tumor growth in xenograft nude mice through autophagy/p62/Nrf2 pathway. *Oncol Rep.* 2017 Sep;38(3):1637-1644.
 26. Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, Hirth P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Nov;11(11):873-86. doi: 10.1038/nrd3847.
 27. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, Morris V, Janku F, Dasari A, Chung W, Issa JP, Gibbs P, James B, Powis G, Nolop KB, Bhattacharya S, Saltz L. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4032-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497.
 28. Hu M, Yu Z, Mei P, Li J, Luo D, Zhang H, Zhou M, Liang F, Chen R. Lycorine Induces autophagy-associated apoptosis by targeting MEK2 and enhances vemurafenib activity in colorectal cancer. *Aging (Albany NY).* 2020 Jan 3;12(1):138-155. doi: 10.18632/aging.102606.
 29. Hong DS, Morris VK, El Osta B, Sorokin AV, Janku F, Fu S, et.al. Phase IB Study of Vemurafenib in Combination with Irinotecan and Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer with BRAFV600E Mutation. *Cancer Discov.* 2016 Dec;6(12):1352-1365.
 30. Zhi J, Li Z, Lv J, Feng B, Yang D, Xue L, et.al. Effects of PHA-665752 and vemurafenib combination treatment on in vitro and murine xenograft growth of human colorectal cancer cells with BRAFV600E mutations. *Oncol Lett.* 2018 Mar;15(3):3904-3910.

Romatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları*

Akif DOĞAN¹, Yavuz PEHLİVAN²

¹ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İnflamatuvar romatizmal hastalıklar (İRH) kronik hastalıklardır ve etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde genetik, otoimmünite ve çevrenin rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara, İRH'nin etyopatogenezinde suçlanan ve prognozu kötüleştiren iyi bilinen çevresel faktörlerden biridir. Sigarayı bırakmak İRH'nin yönetiminde en önemli değiştirilebilir yaşam tarzı faktörüdür. Gereç ve yöntem: Romatoloji polikliniğine başvuran İRH'li hastalara 38 soruluk bir anket uygulandı. Çalışmaya 252'si (%74,6) kadın olmak üzere toplam 338 hasta dahil edildi. Hastaların 96'sı (%28,4) sigara içiyordu; 56'sı (%16,6) sigarayı bırakmıştı. Hastaların 186'sı (%55) sigaranın eklemle zararlı olduğunu düşünürken, 136'sı (%40,5) hastalık belirtilerini artıracaklarını düşünüyordu. Ortalama Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) puanı 2,67±2,6 idi. Sigara içenlerin 57'si (%66,3) eklem ağrısı olduğunda sigara içiyordu; 45'i (%51,7) sigarayı iyi bir arkadaş olarak tanımladı; 69'u (%90,8) benzer hastalıklara sahip kişilerin sigarayı bırakması gerektiğini düşünüyordu; 49'unun (%56,3) sigarayı bırakma konusunda aile hekimi, romatolog ve romatoloji hemşiresinden tavsiye aldığı belirlendi. İRH'li hastalarda sigara içme oranı yüksek olup, hastalığa bağlı bazı faktörler hastaların sigarayı bırakmasını engellemektedir. Eğitim, etkili ağrı tedavisi, stresle mücadelede yardım, sigarayı bırakma ve tekrar başlamama konusunda destek ve özel bırakma yöntemlerinin geliştirilmesi sigarayı bırakmayı kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar, Psöriyatik Artrit, Romatoid Artrit, Sigara.

Knowledge, Attitudes and Behaviors Towards Smoking of Individuals with Rheumatological Diseases

ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases (IRD) are chronic diseases and their etiology is not clearly known. Genetics, autoimmunity and environment are thought to play a role in its etiology. Smoking is one of the well-known environmental factors that are accused in the etiopathogenesis of IRD and worsen the prognosis. Quitting smoking is the most important modifiable lifestyle factor in the management of IRD. We conducted a 38-question survey on patients with IRH who applied to the rheumatology outpatient clinic. A total of 338 patients, 252 (74.6%) of whom were women, were included in the study. 96 of the patients (28.4%) were smokers; 56 (16.6%) had quit. While 186 patients (55%) thought that smoking was harmful to the joints, 136 (40.5%) thought it would increase the symptoms of the disease. The mean Fagerström Nicotine Dependency Test (FNBT) score was 2.67±2.6. 57 of the smokers (66.3%) smoked when they had joint pain; 45 (51.7%) defined cigarettes as a good friend; 69 (90.8%) thought that people with similar diseases should quit smoking; It was determined that 49 of them (56.3%) received advice from their family physician, rheumatologist and rheumatology nurse about quitting smoking. The smoking rate was high in patients with IRD, and some disease-related factors prevent them from quitting smoking. Education, effective pain treatment, help in combating stress, support in quitting smoking and not starting again, and development of special quitting methods can make quitting smoking easier.

Keywords: Inflammatory Rheumatic Diseases, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Smoking.

Geliş Tarihi: 12.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 22.Kasım.2023

* 18. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi, 7. Bursa Aile Hekimliği Derneği Ulusal Kongresi, 12. Uludağ İç Hastalıkları Hemşireliği Kongresinde (03-06 Mart 2022, Bursa) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Akif DOĞAN
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji
Sarıgazi/Sancaktepe, İstanbul
Tel: 0546 272 58 15
E-posta: drakifd@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Akif DOĞAN: 0000-0003-4275-2414

Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar (İRH) etiyolojisi net bilinmeyen; genetik, otoimmünite ve çevrenin rol oynadığı düşünülen, kronik hastalıklardır. Genetik ve otoimmüniteyle ilgili yoğun çalışmalar olmasına karşın çevresel faktörleri araştıran çalışma sayısı azdır. Sigara, İRH etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında iyi bilinenlerdendir. Sigara, bazı İRH'lerin gelişimine yakınlık oluşturur, prognozlarını kötüleştirir ve İRH'li hastalarda artmış hastalık aktivitesi, azalmış fiziksel fonksiyon ve kötü yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Sigaranın bırakılması İRH yönetiminde en önemli değiştirilebilir yaşam tarzı faktörüdür.

Sigara içimi romatoid artrit (RA) patogenezinde genetik ve çevre arasındaki ilişkinin en önemli örneğidir. Sigara hastalık gelişim riskini arttırdığı gibi hastalık şiddetini de etkilemektedir. RA gelişim riski paket/yıl sayısı ile doğru orantıda artış gösterir. İlişki doz bağımlıdır ve ağır sigara bağımlılarında daha belirgindir. Sigaranın hastalığın şiddetini arttırdığına yönelik bilgiler mevcuttur; fakat bu mekanizmanın nasıl olduğu bilinmemektedir¹. Ek olarak, sigara içiminin anti siklik sitrüllemiş peptid (anti-CCP) pozitif RA gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır. Sigaranın etkisi interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu arttıran tetraklorodibenzo-P-dioksin ile alakadar olabilir². tetraklorodibenzo-P-dioksinin inflamatuvar sitokinleri indüklemesi nükleer faktör kappab ve ekstraselüler sinyal regülatör kinaz sinyal kaskadı üzerinden transmisyonu etkileyen arilhidrokarbon reseptörlerine bağlanarak olmaktadır². Sigaranın RA'da kanıtlanmış risk faktörü olması psöritatik artrit'da (PsA) da risk faktörü olma ihtimalini akla getirmiş ve bu yönde çalışmalarda da Psöriazis ile sigara arasında ilişki olabileceğine dair veriler bildirilmiştir^{3,4}.

Biz de bu çalışmada, İRH tanısı ile takipli olan hastalara başvuru anında sigara kullanımını değerlendiren bir anket uyguladık ve tütün alışkanlıkları ile romatolojik hastalıklar arasındaki bağlantıyı değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmanın bir diğer amacı da, hastaların sigara bırakma denemeleri, bu programlara uyumu ve hekimlerin bu konuda onlarla olan ilişkisinin ortaya koyulmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24 Şubat 2015 tarihli ve 2015-3/25 nolu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Bu araştırmaya 20.02.2015-20.06.2015 tarihleri arasındaki 4 aylık süreçte Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde İRH tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Rutin poliklinik muayenelerine geldiklerinde hastalar bilgilendirildi ve onam veren hastalar ile birebir görüşülerek birlikte 38 sorudan oluşan anket formu dolduruldu.

Yüz yüze görüşmeler her hasta için yaklaşık 15 dakika sürmüştür. Çalışmaya 338 gönüllü erişkin hasta alındı. Anketin ilk kısmında hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu, yerleşim yeri, ek hastalıklarının olup olmadığı değerlendirildi. Anketin ikinci kısmında ise hastaların sigara içme alışkanlıklarına göre iki kısma ayrıldı; sigara içmeyen ya da bırakmış olan hastalara sigara ve hastalıkları arasındaki ilişki durumunun farkındalığını değerlendiren sorular ve sigara dumanına maruz kalıp kalmadıklarını

sorgulayan altı soruyu cevaplamaları istendi. Aktif sigara içicisi olan gruptaki hastalara ise ilk grup sorularına ilaveten sigara içmelerindeki nedenler, bırakmalarına engel durumlar, bırakmaya teşvik edilip edilmedikleri, eğer teşvik edildilerse yöntemleri ve kim tarafından edildikleri, daha önce hiç sigarayı bırakmayı deneyip-denemedikleri, eğer denedilerse başarılı olma durumları ve sigarayı bırakma konusunda yardım almak isteyip istemediklerini değerlendiren sorular soruldu. Literatürde çalışmamızda kullanılan ankete uygun bir anket çalışması olmadığı için anket soruları tarafımızca gerekli literatür taranarak hazırlandı. Ayrıca sigara içen gruptaki hastalara Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) uygulandı. 18 yaşından büyük olan, en az 6 aydır romatolojik hastalık tanısı ile takip edilen ve onam veren hastalar çalışmaya dâhil edildi. 18 yaş altında olan ve anket için onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi

Bu test 1991 yılında Heatherton ve arkadaşları tarafından Fagerström Tolerans Testi'nin revize edilmiş şeklidir⁵. FNBT'nin, Fagerström Tolerans Testi'ne göre iç tutarlılığının daha iyi ve daha kolay yanıtlanabilir olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de 2004 yılında yapılan çalışmada FNBT güvenilirliği orta derecede bulunmuş ve Türkiye'de sigara bırakma kliniklerinde uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Bu testin genel mantığına baktığımız zaman; kişinin içtiği sigara miktarı ile belli bir süre sigara içmeden durabilme derecesi incelenmektedir. Anket 6 sorudan oluşmaktadır ve skor 0 ile 10 arasında değişir. Skor arttıkça sigara bağımlılığının arttığı düşünülmektedir. Puanların toplamı aşağıdaki şekilde yorumlanmalıdır:

0–2 puan: çok düşük düzeyde bağımlılık

3–4 puan: düşük düzeyde bağımlılık

5–7 puan: orta düzeyde bağımlılık

8–10 puan: yüksek düzeyde bağımlılık⁶.

İstatiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 22.0 kullanıldı. İki deneme grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/-standart sapma) ya da medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.

Bulgular

Çalışmaya dört aylık sürede Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Romatoloji Polikliniğine başvuran 156 RA ve 182

Romatoloji Hastalarında Sigara

PsA tanılı olmak üzere toplam 338 hastaya 38 sorudan oluşan sigara ile ilgili anket doldurtuldu. Hastaların demografik özellikleri (Tablo I), sigara içme durumlarının cinsiyet ve hastalık tanılarına göre dağılımları (Tablo II) ve sigara ve romatolojik hastalıklara ilgili görüşleri (Tablo III) ilgili tablolarda görülmektedir.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

Hastalık	- RA 156 - PsA 182
Cinsiyet	- Erkek 86 (%25,4) - Kadın 252 (%74,6)
Cinsiyet-hastalık	- Erkek RA 32 (%20,5) - Kadın RA 124 (%79,5) - Erkek PsA 54 (%29,7) - Kadın PsA 128 (%70,3)
Yaş	- Medyan 50 En az 19 en fazla 77 - PsA medyan yaş 48 En az 24 en fazla 72 - RA medyan yaş 52 En az 19 en fazla 77

RA: Romatoid Artrit; PsA: Psöriatik Artrit

Tablo II. Sigara içme durumlarının cinsiyet ve tanılara göre dağılımı.

Tanı	Cinsiyet	Durum	N	%
PsA	Erkek	İçen	19	35,2
		Bırakmış	7	13,0
		Hiç içmemiş	28	51,9
		Toplam	54	100,0
	Kadın	İçen	31	24,2
		Bırakmış	23	18,0
		Hiç içmemiş	74	57,8
		Toplam	128	100,0
PsA Toplam		172		
RA	Erkek	İçen	15	46,9
		Bırakmış	8	25,0
		Hiç içmemiş	9	28,1
		Toplam	32	100,0
	Kadın	İçen	31	25,0
		Bırakmış	18	14,5
		Hiç içmemiş	75	60,5
		Toplam	124	100,0
RA Toplam		156		

RA: Romatoid Artrit; PsA: Psöriatik Artrit

Tablo III. Hastaların sigara ve romatolojik hastalıklara ilgili görüşleri

	Katılıyorum	Katılmıyorum	Fikrim yok
Sigara ekleme zararlıdır	152 (%45) Sigara içen 26 (%27) Bırakmış 20 İçmeyen 106	41 (%12,1) Sigara içen 8 (%8,3) Bırakmış 18 İçmeyen 15	145 (%42,9) Sigara içen 62 (%64,6) Bırakmış 18 İçmeyen 64
Sigara hastalık belirtilerini artırır	137 (%40,5) Sigara içen 27 (%28,1) Bırakmış 26 (%35,7) İçmeyen 84 (%45,2)	59 (%17,6) Sigara içen 38 (%39,6) Bırakmış 9 (%16) İçmeyen 31 (%16,7)	142 (%42) Sigara içen 31 (%32,3) Bırakmış 21 (%37,5) İçmeyen 71 (%38,2)
Sigara komorbidite riski normalden fazla artırır	178 (%52,7) Sigara içen 49 (%51) Bırakmış 33 (%58,9) İçmeyen 96 (%51,6)	28 (%8,3) Sigara içen 20 (%20,8) Bırakmış 7 (%12,5) İçmeyen 1 (%0,5)	132 (%39) Sigara içen 27 (%28,1) Bırakmış 16 (%28,6) İçmeyen 89 (%47,9)
Sigaraya neden başladınız?	Stresi azaltmak için: 39 kişi (% 40,7) Arkadaşlarım içtiği için: 26 kişi (%26,4) Denemek için: 18 kişi (%18,7) Çevreye uymak için: 7 kişi % 7,7 Kilo kontrolü sağlamak için: 4 kişi % 4,4 Neden belirtmeyen 2 kişi % 2,2		
Hastalık ortaya çıkınca sigara içme durumunda değişiklik oldu mu?	39 kişi (% 40,2) değişiklik olmadı 22 kişi (%22,8) arttı 20 kişi (%20,7) azaldı 13 kişi (%14,4) önce azaldı sonra eski haline döndü 2 kişi (%2,2) önce arttı sonra eski haline döndü		

Sigara içen hastalara uygulan FNBT'ye göre; sigara içen hastaların 53'ü (%55,2) çok düşük düzeyde, (0-2 puan), 19'u (%19,7) düşük düzeyde (3-4 puan), 15'i (%15,6) orta düzeyde (5-7 puan) ve 9'u (%9,3) yüksek düzeyde (8-10 puan) nikotin bağımlısı idi. Ortalama FNBT skoru 2,67±2,64 idi. Hastalar nikotin bağımlılık düzeyine göre iki gruba ayrıldı. FNBT skoru 0-4 puan olanlar hafif nikotin bağımlısı; 5-10 olanlar orta-ciddi nikotin bağımlısı olarak adlandırıldı. Buna göre sigara içen hastaların 72'si (%75) hafif, 24'ü (%25) orta-ciddi nikotin bağımlısı idi. Tanı alt gruplarına göre nikotin bağımlılığı incelendiğinde; PsA'lı hastalardan 31'i (%66) hafif derecede nikotin bağımlısı iken 16'sı (%34) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idi. RA'lı hastaların 37'si (%84,1) hafif derecede nikotin bağımlısı iken, 7'si (15,9) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idi. Cinsiyete göre FNBT nikotin bağımlılığı düzeyi değerlendirildiğinde ise sigara içen erkeklerin 25'i (%75) hafif derecede, 7'si (%21,9) orta-ciddi derecede; kadınların ise 43'ü (%72,9) hafif, 16'sı

(%27,1) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idiler. FNBT'ye göre hafif ve orta-ciddi derecede nikotin bağımlılığının diğer değişkenlerle ilişkisi Tablo V'de görülmektedir. Hafif ve orta-şiddetli sigara bağımlıları karşılaştırıldığında; şiddetli sigara bağımlılarında şehir merkezinde yaşama, diyabet, PsA tanısı daha sıkı, ortalama yaş daha yüksekti. Diğer değişkenler açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda hastaların 75'i (%81,5) daha önce en az bir kez sigara bırakmayı denemiştir. Bu hastaların 52'si (%71,2) en az 1 ay sigara içmeyerek başarılı olurken, 21'inin (%28,8) başarısız olduğu belirlendi. Sigara bırakmayı deneyen hastaların 54'ü (%74) kendi kendilerine karar verirken, 9'unun (%12,3) doktor tavsiyesine uymak için, 10'unun (%13,7) aile fertleri istediği için bırakmayı denediği saptandı. Sigara bırakmayı başaran hastaların ortalama bırakma süresi $8,1 \pm 8,49$ ay idi. En uzun sigaradan uzak kalma süresi 36 ay iken, en kısa süre 1 ay idi. Sigarayı bırakmayı deneyen 52 hastanın 25'i (%48,1) farmakolojik; 27'si (%51,9) non-farmakolojik yöntemleri denemişti; 23 hastanın ise bu soruya cevap vermediği belirlendi. Farmakolojik tedavide ise 13 (%52) hasta nikotin replasman tedavisi (NRT), 12 (%48) hasta NRT dışı farmakolojik (Zyban®-Bupropion; Champix®-Vareniklin) tedaviyi denemişti. Sigara bırakmayı başaran 52 hastadan 25'i kullandığı yöntem ile ilgili soruya cevap vermiş bu 25 hastanın 13'ü (%52) farmakolojik; 12'si (%48) ise non-farmakolojik yöntemler ile başarılı olmuştur.

Sigara bırakmayı başarma ile kullanılan yöntemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yok ($p=0,545$) iken, NRT dışı farmakolojik yöntemi deneyen 12 hastanın 8'inin (%67) başarılı olmuştur.

Çalışmamızda hastaların 57'si (%66,3) eklem ağrısı olduğunda sigara içtiklerini, bu 57 hastanın 9'u (%15,8) ağrılarını azalttığını düşündüğü için sigara içtiğini ifade etti. Sigara içmenin ağrılarını azaltmadığını düşünen hastalardan 7'sinin (%12,3) ilgisini başka yöne çekmek, 14'ünün (%24,6) sigara içmenin kendisini iyi hissettirdiği için, 27'sinin (%47,4) ise bir neden olmadan sigara içtikleri gözlemlendi. Eklem ağrısı olduğunda sigara içen 56 hastanın 35'i (%62,5) FNBT'ye göre hafif nikotin bağımlısı iken, 21'i (%37,5) orta-ciddi bağımlı idi. İçmeyen 29 hastanın ise; 27'si (%93,1) hafif; 2'si (%6,9) orta-ciddi bağımlı idi. Orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı olan hastaların eklem ağrıları olduğunda daha çok sigara içme eğiliminde olduğu saptandı ($p=0,022$).

Sigara içen hastaların sigara bırakma konusundaki düşünceleri ve bu konudaki girişimleri Tablo V'de özetlenmiştir. Burada dikkat çekici iki bulgu mevcuttu. Birincisi sigara bırakma konusunda herhangi bir tavsiye almadığını söyleyen hastaların 13'ü halen herhangi bir anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α) ilaç kullanmakta idi; ikincisi Sigarayı

bırakmayı deneyip başarısız olan 20 hastanın 19'u sigarayı bırakmayı düşünürken sadece 1 hasta bırakmayı düşünmüyordu.

Tartışma ve Sonuç

Romatolojik hastalıklar ile çevresel faktörler arasındaki ilişki kısıtlı sayıda incelenmiş olup, sigara ve İRH arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır. Biz de bu çalışmamızda, RA ve PSA tanılı hastalara poliklinik başvurularında anket uygulayarak, sigara ile olan ilişkilerini ortaya koyduk. Çalışmamız sonucunda İRH'lı hastaların büyük çoğunluğunun sigaraya maruz kaldığı ve aktif sigara içmeye devam ettiği gösterilmiş olup, sigara bırakmaya destek konusunda mevcut sağlık hizmetinin geliştirilmesi gerektiği saptanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Türkiye'de 15 yaş üstü kişilerde sigara içme oranı erkeklerde %41,3; kadınlarda %13; toplam ise %26,9, olarak belirtilmiştir⁷. Çalışmamızda, erkek hastalarda sigara içme oranları DSÖ verileri ile benzer iken kadın hastalarda bu oran daha yüksekti; bunun nedeni kronik hastalığı olan kadınların hastalıklarına bağlı streslerini sigarayla azaltmaya çalışmaları olabilir. Kronik hastalıklar ve sigara içme üzerine yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda sigara içme oranları benzerdi. Bunun yanında diğer çalışmalar ile benzer şekilde hastaların sigaranın hastalıkları ve diğer komorbid hastalıklar üzerine yapacağı negatif etkinin farkında olmadıkları tespit edildi⁸⁻¹¹. İRH tanısı olan hastaların büyük bir kısmı ağrı ve hareketsizlik şikâyetlerinden yakındıklarını ve bu iki durumu sigara ile aşmaya çalıştıkları; sorunlarla başa çıkamayan hastaların yine benzer şekilde bu konuya çözüm olarak sigarayı kullandıkları görüldü¹²⁻²¹. Bu nedenle, hastalıkları ile ilintili semptomları olan hastaların psikososyal ihtiyaçları da göz önünde bulundurulmalı ve çevresel faktörler de yakın takip edilerek sigara gibi hastalık semptomlarını arttıracak etmenler konusunda yeterli bilgilendirme yapılması sağlanmalıdır.

Çalışmamızda sigara içenlerin tamamına yakınının sigarayı bırakmaları gerektiğini bildiklerini, sigarayı bırakmak istediklerini, bu konuda yardıma ihtiyaç duyduklarını ve daha önce sigarayı bırakmayı denediklerini ancak deneyenlerin büyük bir kısmının başarısız olduklarını, başarılı olanların ise büyük oranda ortalama 36 ay sonrasında sigaraya yeniden başladıklarının tespit ettik. Sigara ve anti-TNF ilaçların birlikte tüberküloz riskini 23 kat arttırdığı bilinmektedir²²⁻²⁷. Bu bilgiye rağmen hastalarımızın üçte birlik kısmının anti-TNF ilacı kullanmasına rağmen sigara içtikleri görüldü. Öte taraftan sigara bırakma konusunda anti-TNF ilaç kullansın ya da kullanmasın hastaların yarından biraz fazlasının tavsiye ve destek aldıklarını ve bunların büyük bir

Romatoloji Hastalarında Sigara

kısının ise sözel olduğunu tespit ettik. Bu konuda literatür incelendiğinde diğer birçok çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun tavsiye aldıklarını, desteklendiklerini, motivasyon sağlanıp takip edildiklerini bunun sonucunda da başarılı olduklarını gördük²⁸. Bu farklılığın diğer çalışmalarda kliniklerin gelişmiş, refah seviyesi yüksek ülkelerde, sigara bırakma için özel birimleri olan ve erken artrit poliklinikleri olan merkezler olduğu bizim merkezimizin ise Güney Marmara bölgesinde yaklaşık sekiz milyon insana hitap eden iş yükünün fazla ve bu iş yüküne oranla romatoloji alanında özelleşmiş doktor, hemşire ve diğer yardımcı sağlık çalışanı sayısının azlığına bağlı olabileceği unutulmamalıdır. İRH tanısı olan hastalarda farmakolojik sigara bırakma yöntemleri ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur ve yapılan çalışmaların çoğunda non-farmakolojik yöntemler kullanılmıştır^{29,30}. Bizim çalışmamızda da farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin tek başına kullanılmaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular ışığında sigara bırakma konusunda hastaların sözel yöntemler dışında daha farklı yöntemlerle desteklenmesi, belirli sigara bırakma programlarına dâhil edilmeleri ve motive edilip takip edilmeleri gerektiğini; gereken hastalarda davranış terapisi ve farmakolojik tedavinin kombine olarak uygulanmasının başarılı olma oranlarını artıracaklarını düşünüyoruz.

Sigara ile stresi azaltmaya çalışmak ve arkadaşlara hayır diyememek bu iki durum çalışmalarda sigara başlama nedeni olarak öne çıkmaktadır³¹⁻³². Bizim çalışmamızda da durum benzerdi. Hastalara sigaranın stresi azaltmada rolü olduğu bilgisinin yanlış olduğunun anlatılması ve özellikle genç yaş grubun sigara içmeyen popülasyona arkadaşlarına hayır diyebilme konusunda cesaretlendirilmesi gerektiği sonucuna varmaktayız.

Çalışmamızdaki hasta sayısının fazla olması çalışmamızın güçlü bir tarafı iken, hastaların özellikle açık uçlu sorular olmak üzere bazı sorulara cevap vermemesi ve gözlemsel çalışma olması; hastaların ek psikiyatrik hastalık tanılarının sorgulanmamış olması ve hastalara depresyon anketinin ayrıca uygulanmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, RA ve PsA tanılı hastalarımızda sigara içme oranlarının yüksek olduğunu ve bazı hastalık ilişkili faktörlerin sigara bırakmayı engellediğini tespit ettik. Bu hastalık grubundaki hastaların eğitilmesi, ağrılarının etkili tedavisi, stresle baş etme konusunda yardım edilmesi, sigarayı bırakma ve bıraktıktan sonra tekrar başlamamaları konusunda desteklenmeleri, bu hastalık grubuna özel sigara bırakma yöntemlerinin geliştirilmesi hastaların sigara bırakmasını kolaylaştırabilir, tekrar sigaraya başlamalarını engelleyebilir ve sigaranın hastalıklarına ve genel sağlık durumlarına zararları önlenir. Gelecekte

İRH tanılı hastalara özel sigara bırakma yöntemleri geliştirilip bunların etkilerini inceleyen çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 10.02.2015
Karar No: 2015-3/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Uzm. Dr. Belkız Nihan Coşkun'a çalışma süresince verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Corr M, Firestein GS. Innate immunity as a hired gun: but is it rheumatoid arthritis? *J Exp Med.* 2002 Apr 15;195(8):F33-5. doi: 10.1084/jem.20020389. PMID: 11956300; PMCID: PMC2193686.
2. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221-30. doi: 10.1016/0895-4356(90)90023-i. PMID: 2147033.
3. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jul;25(7):782-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03860.x. Epub 2010 Oct 6. PMID: 21039915.
4. Vassalle C, Maffei S, Ndreu R, Mercuri A. Age-related oxidative stress modulation by smoking habit and obesity. *Clin Biochem.* 2009 May;42(7-8):739-41. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.11.017. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19101532.
5. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991 Sep;86(9):1119-27. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x. PMID: 1932883.
6. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tütün Bağımlılığı ile Mücadele El Kitabı 2010:59.
7. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic 2015 http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/en/
8. Eryonucu B, Sayarlıoğlu M, Bilge M, ve ark. Esansiyel Hipertansiyonlu Hastaların Klinik Özellikleri ile İlgili Bir Ön Çalışma İç Hastalıkları Dergisi. Cilt: 7 Sayı: 1 Yıl: 2000. 32-34.
9. Güven T. Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Etkisinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi: 2007.
10. Wysokiński A, Kowman M, Kloszewska I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics - a retrospective medical records review. *Psychiatr Danub.* 2012 Sep;24(3):314-22. PMID: 23013638.
11. John H, Hale ED, Treharne GJ, Kitas GD, Carroll D. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural patient education intervention vs a traditional information leaflet to address the cardiovascular aspects of rheumatoid disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):81-90. doi:

- 10.1093/rheumatology/kes237. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22942402.
12. Aimer P, Stamp L, Stebbings S, et al. Identifying barriers to smoking cessation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):607-15. doi: 10.1002/acr.22503. PMID: 25370172.
 13. Hahn EJ, Rayens MK, Kirsh KL, Passik SD. Brief report: pain and readiness to quit smoking cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2006 Jun;8(3):473-80. doi: 10.1080/14622200600670355. PMID: 16801305.
 14. Shi Y, Hooten WM, Warner DO. Effects of smoking cessation on pain in older adults. *Nicotine Tob Res*. 2011 Oct;13(10):919-25. doi: 10.1093/ntr/ntr097. Epub 2011 May 12. PMID: 21571690; PMCID: PMC3179669.
 15. Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, et al. Smoking cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. *J Pain*. 2012 Mar;13(3):285-92. doi: 10.1016/j.jpain.2011.11.008. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22325299; PMCID: PMC3293999.
 16. Haasova M, Warren FC, Ussher M, et al. The acute effects of physical activity on cigarette cravings: systematic review and meta-analysis with individual participant data. *Addiction*. 2013 Jan;108(1):26-37. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04034.x. Epub 2012 Nov 15. PMID: 22861822.
 17. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res*. 2011 Feb 13;2011:681640. doi: 10.4061/2011/681640. PMID: 21403833; PMCID: PMC3042669.
 18. Englbrecht M, Gossec L, DeLongis A, et al. The impact of coping strategies on mental and physical well-being in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Feb;41(4):545-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.009. PMID: 22340997.
 19. Treharne GJ, Lyons AC, Booth DA, Kitas GD. Psychological well-being across 1 year with rheumatoid arthritis: coping resources as buffers of perceived stress. *Br J Health Psychol*. 2007 Sep;12(Pt 3):323-45. doi: 10.1348/135910706X109288. PMID: 17640450.
 20. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol*. 2005 May;10(3):457-74. doi: 10.1177/1359105305051416. PMID: 15857874.
 21. Watson NL, VanderVeen JW, Cohen LM, DeMarree KG, Morrell HE. Examining the interrelationships between social anxiety, smoking to cope, and cigarette craving. *Addict Behav*. 2012 Aug;37(8):986-9. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.03.025. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22507303.
 22. Pay S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006;26:430-40.
 23. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003 Mar;3(3):148-55. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00545-0. PMID: 12614731.
 24. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1098-104. doi: 10.1056/NEJMoa011110. PMID: 11596589.
 25. Doğan C, Kral N, Şener S, ve ark. Anti TNF-Alpha Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. *TürkToraksDerg* 2012; 13: 93-8
 26. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Immunology (7th Edition) Çeviri: Turgut İmir, Ankara, Palme yayıncılık, 2008, 129-130,485-7.*
 27. Keser G, Direskeneli H, Akkoç M ve ark. II. RAED Uzlaş Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
 28. Naranjo A, Khan NA, Cutolo M, et al. Smoking cessation advice by rheumatologists: results of an international survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1825-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu213. Epub 2014 May 19. PMID: 24840678.
 29. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):93-9. doi: 10.1007/s00296-013-2851-8. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24005567.
 30. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014 Sep;109(9):1414-25. doi: 10.1111/add.12633. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24995905.
 31. Talay F, Kurt B, Tuğ T. Eğitim fakültesi sınıf öğretmenliği öğrencilerinde sigara içme alışkanlıkları ve ilişkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(2): 171-8
 32. Hassoy H, Ergin I, Davas A, Durusoy R, Karababa AO. Sağlık Meslek Yüksek Okulu Öğrencilerinde Sigara, Nargile, Sarma Tütün Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi ve Öğrencilerin Sigara, Nargile, Sarma Tütüne Başlama ve Sürdürme Konusundaki Görüşleri. *Solunum Dergisi Solunum* 2011; 13(2): 91-9.

Pineal Bölge Tümörleri: Tek Merkez Deneyimi

Mine ÖZŞEN¹, Şahsine TOLUNAY¹, Selçuk YILMAZLAR², Ahmet BEKAR²

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

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

ÖZET

Yetişkinlerde tüm intrakraniyal tümörlerin %1'inden azını, pediatrik grupta ise %3-11'ini oluşturan pineal bölge tümörleri oldukça heterojen bir gruptur. Bölgenin tümör ve lezyonlarını genel bir başlık altında toplayarak dört gruba ayırmak mümkündür. Bunlar germ hücreleri tümörler, pineal parankimal tümörler ve glioma gibi komşu yapılardan kaynaklanan tümörler ve diğerleri şeklindedir. Çalışmamıza merkezimizde 2005-2020 yılları arasında opere edilmiş tüm pineal bölge tümörleri dahil edildi. Olguların demografik bilgileri, ön tanı, tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri, sağkalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veritabanından ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar ile mevcutsa immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışma yapılan preparatlar histopatolojik tanı ve grade açısından yeniden değerlendirildi. Olguların histopatolojik değerlendirmesinde 6 (%22,2) olgu menengioma, 5 (%18,5) olgu pineoblastoma, 4 (%14,8) olgu pineositoma, 2 (%7,4) olgu pineal bölgenin papiller tümörü, 2 (%7,4) olgu orta derecede farklılaşma gösteren pineal parankimal tümör, 2 (%7,4) olgu glioblastoma, 2 (%7,4) olgu germ hücreli tümör (germinoma ve matür kistik teratoma), 1 (%3,7) olgu oligodendrioglioma, 1 (%3,7) olgu pilositik astrositoma, 1 (%3,7) olgu metastatik karsinoma ve 1 (%3,7) olgu gliosis ve hemosiderin pigment birikimi şeklinde tanı aldı. Pineal bölge çeşitli benign ve malign natürde tümörlerin gözlenebildiği özel bir lokalizasyondur. Histopatolojik değerlendirme yapılmadan önce mutlaka olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerine hakim olunmalıdır. Mikroskopik değerlendirme bölgenin sahip olduğu geniş tanı yelpazesi göz önünde bulundurulurak, yapılmalı ve gerekli durumlarda immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalardan yardım alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Glioma. Patoloji. Pineal bez. Pineal bölge.

Tumors of Pineal Region: A Single-Institution Experience

ABSTRACT

Tumors of pineal region constitute less than 1% of all intracranial tumors in adults and 3-11% in the pediatric patients. The tumors of this region can be divided into four groups as germ cells tumors, pineal parenchymal tumors and tumors originating from neighboring structures such as gliomas and others. The study includes pineal region tumors diagnosed in our center between 2005 and 2020. Demographic information, pre-diagnosis, tumor size, clinical and radiological information, presence of recurrence, survival status, and last follow-up dates were obtained from the hospital database and pathology reports. Hematoxylin-eosin stained slides and if available, immunohistochemically and histochemically stained slides were re-evaluated in terms of histopathological diagnosis and grade. Histopathological diagnosis of 6 (22.2%) cases were meningioma, 5 (18.5%) were pineoblastoma, 4 (14.8%) were pineocytoma, 2 (7.4%) were papillary tumor of the pineal region, 2 (7.4%) were pineal parenchymal tumor with intermediate differentiation, 2 (7.4%) were glioblastoma, 2 (7.4%) were germ cell tumor (germinoma and mature cystic teratoma), 1 (3.7%) was oligodendrioglioma, 1 (3.7%) was pilocytic astrocytoma, 1 (3.7%) was metastatic carcinoma and 1 (3.7%) case was gliosis and hemosiderin pigment accumulation. The pineal region is a distinctive area where various benign and malignant tumors occur. Before performing histopathological evaluation, the clinical, laboratory and radiological information of patients should be taken into consideration. The wide diagnostic spectrum of the region must be kept in mind and aid from immunohistochemical and histochemical studies should be obtained when necessary.

Keywords: Glioma. Pathology. Pineal gland. Pineal region.

Geliş Tarihi: 02.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 24.Kasım.2023

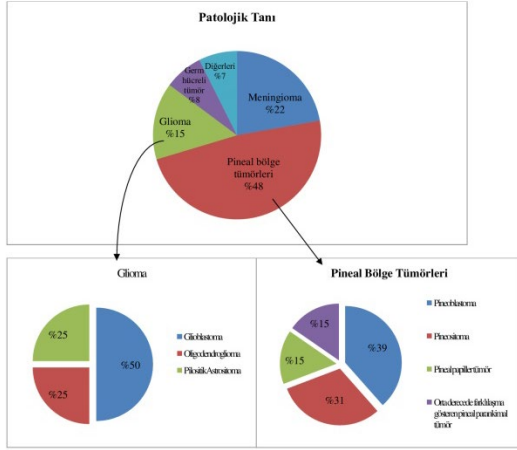
Dr. Mine ÖZŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa
Tel: 0532 1601737
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mine ÖZŞEN: 0000-0002-5771-7649
Şahsine TOLUNAY: 0000-0002-9038-0515
Selçuk YILMAZLAR: 0000-0003-3633-7919
Ahmet BEKAR: 0000-0002-2716-1985

Yetişkinlerde tüm intrakraniyal tümörlerin %1'inden azını, pediatrik grupta ise %3-11'ini oluşturan pineal bölge tümörleri oldukça heterojen bir gruptur. Bölgenin tümör ve lezyonlarını germ hücreleri tümörler, pineal parankimal tümörler ve komşu yapılardan kaynaklanan tümörler ve diğerleri şeklinde dört gruba ayırmak mümkündür¹⁻³ (Şekil 1).

Germ hücreli tümörler, tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin yetişkinlerde %0,5'ini, pediatrik grupta ise %3'ünü oluşturan ve pineal bölgede en sık görülen tümörlerdir⁴.



Şekil 1.
Pineal bölge tümörlerinin genel dağılımı.

Pineal bezin parankimal hücrelerinden kaynaklanan pineal parankimal tümörler pineal bölge tümörlerinin yaklaşık %27'sini, tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin ise %0,3'ünü oluşturur. 2021 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre pineal parankimal tümörler pineositoma, orta derecede farklılaşma gösteren pineal parankimal tümör, pineoblastom, pineal bölgenin papiller tümörü ve pineal bölgenin desmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant şeklinde beş kategoriye ayrılmaktadır^{2,5}.

Pineal bölgede gözlenen bir diğer tümör grubu ise komşu yapılardan kaynaklanan tümörlerdir. Gliomaların yer aldığı bu grup tüm pineal bölge tümörlerinin %8-30'unu oluşturmaktadır⁶.

Diğerleri olarak kategorize edebileceğimiz tümör grubu ise menengioma ve metastaz da dahil çeşitli diğer tümöral lezyonlar ile pineal kist, araknoid kist, vasküler malformasyon gibi neoplastik olmayan lezyonlardan oluşmakta olup pineal bölge tümörlerinin %20'sini oluşturmaktadır⁷.

Bu retrospektif çalışmada sellar bölge yerleşimli tümör serimizin sunulması ve tümörlerin klinikopatolojik özelliklerinin literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza merkezimizde 2005-2020 yılları arasında opere edilmiş tüm pineal bölge tümörleri dahil edildi. Preparatları yeniden değerlendirmeye uygun olmayan veya preparatlarına ulaşamayan 2 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), ön tanı, tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri (klinik prezentasyon, rezeksiyon durumu), sağ kalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veritabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait 4-5 mikrometre kalınlığında hazırlanan hematoksilen eozin (H&E) boyalı preparatlar ile mevcutsa immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışma yapılan preparatlar histopatolojik tanı ve grade açısından yeniden değerlendirildi.

Bulgular

2005-2020 yılları arasında merkezimizde pineal bölge tümör eksizyonu yapılan toplam 27 olgu tespit edildi. Olguların 14'ü (%51,8) kadın, 13'ü (%48,2) erkekti. Kadınların erkeklere oranı 1,07 olarak hesaplandı. Olguların yaş dağılımı 6 ile 66 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş değeri $32,3 \pm 17,4$ olarak saptandı. 0-18 yaş arası 7 (%24,9) olgu, 18-50 arası 15 (%55,5) olgu ve 50 yaş üzeri 5 olgu (%19,6) mevcuttu. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Klinik prezentasyon en sık baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetiyleydi. Bunları görme bozuklukları ve yürümede dengesizlik şikayetleri takip ediyordu. Daha az sıklıkta olmakla birlikte olgularda görülen diğer şikayetler baş dönmesi, kulakta çınlama, şuur kaybı, halsizlik, idrar kaçırma, ellerde uyuşma, kilo alamama, his kaybı ve unutkanlıktı. Yetişkin yaş grubunda en sık klinik prezentasyon baş ağrısı, pediatrik grupta ise bulantı ve kusma şikayetiyleydi. Halsizlik, idrar kaçırma, ellerde uyuşma, kilo alamama şikayeti sadece pediatrik grupta gözlenirken, yürümede dengesizlik, his kaybı, kulakta çınlama, şuur kaybı ve unutkanlık sadece yetişkin olgularda gözlemlendi. Şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama $11,54 \pm 17,2$ aydı ve bu süre 0,5 ay ile 75 ay arasında değişmekteydi. 4 olguda şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre hakkında veri elde edilemedi. 1 ay ve daha kısa süre içerisinde klinik başvuru yapan 7 olgunun tanıları değerlendirildiğinde olgulardan 4'ünün yüksek dereceli (WHO Grade 4) tümör tanısı aldığı gözlenirken, 20 ay ve daha uzun süre içerisinde klinik başvuru yapan 6 olgunun tamamında gözlenen tümörler WHO Grade 1 veya 2 morfolojisindeydi.

Radyolojik incelemelerde genellikle kontrast tutulumu saptanan, kistik komponent ihtiva edebilen ve hidrosefaliye neden olabilen, bazıları pineal bölgeye sınırlı, bazıları ise çevre yapılardan net olarak ayrılamayan kitle lezyonu gözlemlendi.

Klinik ve radyolojik değerlendirmeler doğrultusunda 17 (%63) olgu pineal gland tümörü ön tanısı ile opere edilirken, 4 (%14,8) olguda menengioma, 2 (%7,4) olguda germ hücreli tümör, 1 (%3,7) olguda kraniofarengioma, 1 (%3,7) olguda ganglioglioma, 1 (%3,7) olguda araknoid kist ve 1 (%3,7) olguda metastaz düşünüldü.

Tümör boyutu 0,8 cm ile 5 cm arasında değişmekte olup ortalama boyut $2,87 \pm 1,2$ cm'di. 3 olguda tümör boyutuna ulaşamadı.

Pineal Bölge Tümörleri

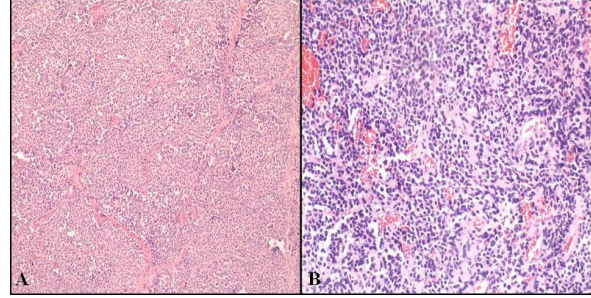
Tümörlerin 14'ünde subtotal eksizyon yapılırken, 10'unda eksizyon totaldi. 3 olguda eksizyonun genişliği ile ilgili verilere ulaşılamadı. Ameliyat notlarına ulaşılabilen 14 olgunun 6'sının oturur, 4'ünün prone, 1'inin supin ve 1'inin de lateral pozisyonda opere edildiği saptandı. Olgulardan 11'ine suboksipital, 2'sine oksipital ve 1'ine orbitazigomatik kraniotomi uygulandı.

Olguların histopatolojik değerlendirmesinde 6 (%22,2) olgu menengioma, 5 (%18,5) olgu pineoblastoma, 4 (%14,8) olgu pineositoma, 2 (%7,4) olgu pineal bölgenin papiller tümörü, 2 (%7,4) olgu orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör, 2 (%7,4) olgu glioblastoma, 2 (%7,4) olgu germ hücreli tümör (germinoma ve matür kistik teratoma), 1 (%3,7) olgu oligodenrioglioma, 1 (%3,7) olgu pilositik astrositoma, 1 (%3,7) olgu metastatik karsinoma ve 1 (%3,7) olgu gliozis ve hemosiderin pigment birikimi şeklinde tanı aldı.

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, menengioma tanısı alan olguların tamamında tümör WHO Grade I'di. 3 olguda fibroblastik, 2 olguda mikst tip (meningotelyamatöz ve mikrokistik), 1 olguda ise angiomatöz tip gözlemlendi. Pineositoma tanısı alan olgularda ise küçük, uniform görünümde, yuvarlak-oval nükleuslu, belirsiz nükleollü, eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan iyi diferansiye tümöral lezyon izlendi (Şekil 2). On büyük büyütme alanında mitotik aktivite saptanmadı. Pineal bölgenin papiller tümörü tanısı alan olgularda tümör santralinde fibrovasküler korlar bulunan papiller paternde dizilim gösteren, nispeten selüler, oval-yuvarlak nükleusa sahip, eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktaydı (Şekil 3). Orta diferansiyasyonlu pineal parankimal tümör tanısı alan olgularda orta derecede selüler, yuvarlak-oval kontürlü, hafif- orta derece atipiyeye sahip, tuz-biber görünümünde kromatin yapısına sahip tümöral lezyon saptandı. Pineoblastoma tanısı alan olgularda tümör nükleus sitoplazma oranı yüksek, hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktaydı. Selülarite oldukça yüksek olup mitotik aktivite belirgindi. Glioblastoma tanısı alan olgularda artmış selülarite, pleomorfizm ve mikrovasküler proliferasyon gözlemlendi (Şekil 4). En yüksek olduğu yerde 10 büyük büyütme alanında 4 adet mitoz sayıldı. Metastatik karsinoma tanısı alan olguda histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular meme primeri ile uyumlu olarak saptandı.

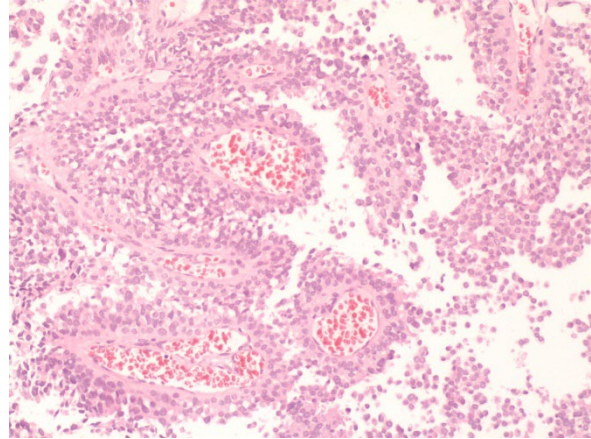
Olgulardan 19'unda frozen değerlendirme yapılmıştı. Frozen tanı ile permanent tanı kıyaslandığında 15 (%78,95) olguda tanıların uyumlu olduğu gözlenirken, 4 (%21,05) olguda uyumsuzluk mevcuttu. Uyumsuz tanı olan olgulardan 2'si permanent kesitlerinde orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör tanısı alan olgulardı. Her iki tümörde frozen değerlendirmede yüksek gradeli pineal parankim tümörü olarak değerlendirilmişti. Uyumsuz tanı alan diğer 2'si ise permanent kesitlerinde pineositoma tanısı

alan olgulardı. Frozen değerlendirmede iki tümörde malign küçük yuvarlak hücreli tümör olarak yorumlanmıştı.



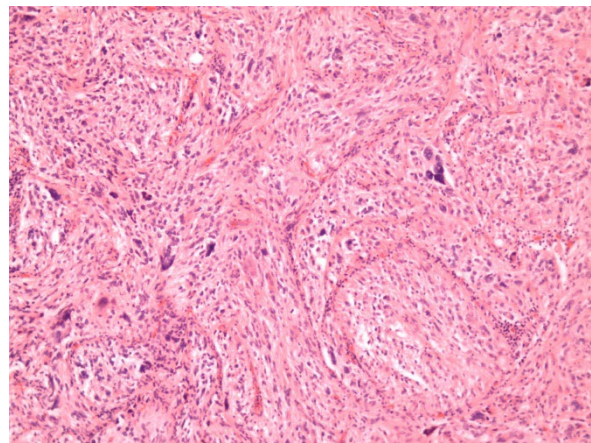
Şekil 2.

A) Pineositomanın mikroskopik bulguları. Eozinofilik sitoplazmalı, küçük, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu tümör hücreleri (H&Ex40). B) Pineoblastomun mikroskopik bulguları. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı tümör hücreleri ve artmış mitotik aktivite (H&Ex100).



Şekil 3.

Pineal bölgenin papiller tümörünün mikroskopik bulguları. Eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu, ortada fibrovasküler korlara sahip papiller yapılanma gösteren tümör hücreleri (H&Ex200).



Şekil 4.

Glioblastomanın mikroskopik bulguları. Sitolojik atipisi belirgin, selülaritesi artmış tümör hücreleri (H&Ex200).

Takip sürelerine ulaşılan olgular içerisinde ortalama takip süresi 48,8 ay olup değer 1 ile 192 ay arasında değişmekteydi. Takipler esnasında 27 olgudan 5'inde (%22,7) nüks saptandı, 5 olguda ise nüks ile ilgili verilere ulaşılamadı. Nüks eden tümörlerin 2'si pineositoma, 1'i pineal bölgenin papiller tümörü, 1'i pineoblastoma ve 1'i meningiomaydı. Meningioma dışındaki olgularda eksizyon subtotal yapılabilmişken, meningioma da total eksizyon yapılmıştı. Nüksüz sağ kalım süresi ortalama 37±45,5 aydı.

Total sağ kalım sürelerine ulaşılabilen 21 olguda ortalama total takip süresi 70,1±61,4 aydı. 4 olgu takip esnasında eksitus oldu. Eksitus olan olgularda tanılar metastatik adenokarsinoma, pineoblastoma, orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör ve glioblastoma şeklindeydi.

Tartışma ve Sonuç

Pineal bez kompleks bir anatomik yapıya sahip olması ve bölgede neoplastik transformasyona uğrayabilecek çeşitli hücre tiplerinin bulunması nedeniyle klinikopatolojik olarak dikkatli değerlendirilmesi gereken bir bölgedir. Pineal bölge tümörlerinin köken aldığı hücre tipleri pineal parankim, destek pineal hücreler, glial hücreler, araknoid hücreler, ependimal hücreler, talamik hücreler ve primitive germ hücre kalıntılarıdır. Ayrıca bölgede kan-beyin bariyerinin olmaması da pineal bezi hematojen yolla metastaza açık hale getirmektedir^{8,9}.

Pineal bölge tümörlerinde klinik prezentasyon artmış kafa içi basıncına, kitle etkisine veya çevre dokuların invazyonuna bağlı ortaya çıkan şikayetlerle olmaktadır ve en sık baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti gözlenir. Şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre genellikle 11 aydır¹⁰. Roth ve ark. çalışmalarında hidrosefali ve artmış intrakranial basınca bağlı şikayetleri klinik prezentasyonun en sık sebebi olarak bulmuştur. Baş ağrısı, vertigo, yürüme ve görme bozuklukları ise gözlenen diğer şikayetlerdir¹¹. Bizim serimizde de en sık klinik prezentasyon baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetiyleydi. Bunları görme bozuklukları ve yürümede dengesizlik şikayetleri takip ediyordu. Şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortalama değeri 11,54±17,2 aydı.

Radyolojik olarak pineal bölge kitleleri genel hatlarıyla benign kistler, pineal bölge tümörleri ve nadir gözlenen diğer antiteler olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir. Bölge preoperatif dönemde radyolojik olarak değerlendirilirken kullanılacak altın standart yöntem kontrastlı full kraniyospinal MR'dır¹⁰. Malik ve ark.nın çalışmalarında olgular kraniyospinal MR görüntüleme tekniği ile değerlendirilmiş ve olgulardan %68'ine değerlendirmenin bir parçası olarak beyin bilgisayarlı tomografi de çekilmiştir. Görüntüleme sonuçları

çeşitli ön tanıları düşündürmekle beraber spesifik tümör tipleri belirtilememiştir¹².

17. yüzyılda ilk bildirilen pineal bölge tümöründen sonra anatomik lokalizasyon ve damarlanma nedeniyle uzun bir süre bölge ameliyat edilemez olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise gelişen teknolojiyle birlikte rutin pratiğimize giren çeşitli cihazlar bölgeye ulaşmayı ve tümör eksizyonunu mümkün kılmaktadır¹³. Eksizyon öncesinde pineal bölge anatomisine ve tümör sebebiyle anatomik yapılar da oluşabilecek olası yer değişikliğine hakim olunması gerekmektedir. Özellikle obstrüktif hidrosefali olan olgularda endoskopik girişim bir seçenek iken kraniotomi planlanan olgularda infratentorial supraserebellar ve oksipital transtentorial yaklaşım uygulanabilmektedir. Cerrah operasyona hastaya özgü olarak cerrahi hedefi belirlemiş şekilde girmelidir¹⁴. Hernesniemi ve ark. 119 olgudan oluşan çalışmalarında infratentorial supraserebellar ve oksipital transtentorial yaklaşımla olguların %88'inde total eksizyon gerçekleştirmiş ve mortalite saptamamıştır¹⁵. Bizim serimizde ise total eksizyon oranı %51,8'dir.

Pineal bölge tümörleri görülme sıklık sırasına göre germ hücreli tümörler, pineal parankimal tümörler, gliomalar ve diğer nadir tümörler olarak ayrılır³.

Germ hücreli tümörler

Tanı ve tedavide zorluklar yaratan santral sinir sisteminin germ hücreli tümörlerinde ortalama tanı yaşı 16'dır. Pineal bölge yerleşimli tümörler erkeklerde kadınlara nazaran daha sık gözlenir¹⁶. Çalışmamızda yer alan tek germinoma olgusu 14 yaşında, teratoma olgusu ise 11 yaşında erkek hastadır.

Germinoma, pineal bölgede yer alan germ hücreli tümörlerin %50-70'ini oluştururken kalanı non-germinomatöz germ hücreli tümörler (teratoma, yolk salk tümörü, embriyonel karsinoma ve koryokarsinoma) oluşturur. Histopatolojik olarak germinomanın tipik bulgusu değişen oranlarda lenfosit ile infiltre fibrovasküler septaların varlığıdır. Embriyonel karsinoma ve koryokarsinoma da olduğu gibi mitotik aktivite yüksektir ancak onların aksine nekroz yaygın olarak gözlenmez³⁻⁵. Takami ve ark. 190 olgudan oluşan merkezi sinir sistemi yerleşimli germ hücreli tümör serisinde olgularda 111'i ya sadece pineal bez yada pineal bezle birlikte diğer lokalizasyonlarda yerleşimlidir. Bifokal veya diğer multifokal tümörlerin %97,1'i, pineal bölge ile ilişkili tümörlerin ise %60'i germinoma olarak saptanmıştır¹⁷.

Germinoma immünohistokimyasal olarak plasental alkalin fosfat (PLAP) ile membranöz ve sitoplazmik, c-kit/CD117 ile güçlü membranöz ve daha sensitif olarak oktamer-bağlayıcı transkripsiyon faktör 3/4 (OCT3/4) ile güçlü nükleer boyanma gösterir. Embriyonel karsinomada, germinoma ve

Pineal Bölge Tümörleri

diğer germ hücreli tümörlerden farklı olarak CD30 ile sitoplazmik boyanma mevcuttur. Çok farklı arşitektürlerde karşımıza çıkabilen yolk salk tümöründe tümör hücreleri AFP ve Glipikan 3 ile boyanma gösterir ki bu tanıya oldukça yardımcıdır. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşan koryokarsinoma da ise β -HCG, sitokeratinler and insan plesantal laktojen (HPL) ekspresyonu bu tümörü diğer germ hücreli tümörlerden ayırmaktadır^{4,5,18}.

Teratoma da gözlenen somatik dokuların matür erişkin tip veya immatür embriyonik veya fetal tipte olabileceği ve nadiren mailgn transformasyon gösterebileceği de unutulmamalıdır. En sık gelişen malignite rabdomyosarkoma ve undiferensiyel sarkoma iken bunları enterik tip adenokarsinoma, skuamöz hücreli karsinoma ve primitif nöroektodermal tümörler izlenmektedir⁵.

Germ hücreli tümörler (germinoma ve teratomalar hariç) sıklıkla mikst olarak karşımıza çıkmaktadır. Merkezi sinir sisteminde en sık gözlenen komponent germinoma ve matür/immatür teratomadır¹⁹.

Pineal parankimal tümörler

Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta gözlenen pineal parankimal tümörler sıklıkla pediatrik olgularda saptanmaktadır²⁰. Pineal parankimal tümörlerin yaklaşık %17-30'unu pineositoma, %45'ini orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör ve %35'ini pineoblastoma oluşturmaktadır. Pineal bölgenin papiller tümörünün görülme sıklığı oldukça nadir gözlenmesi nedeniyle net olarak bilinmemektedir⁵. Bizim serimizde olguların 13'ünde pineal parankim tümörü gözlenmiştir bu bunların %38,5'ü pineoblastoma, %30,8'si pineositoma, %15,3'ü orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör ve %15,3'ü pineal bölgenin papiller tümörü tanısı almıştır.

Pineal parankimal tümörler bir spektrum olarak değerlendirildiğinde en iyi prognoza sahip tümör grubu pineositoma iken en kötü prognoza sahip tümör grubu pineoblastomalardır. Orta diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümörler ise hem pineositoma hem de pineoblastomadan özellikler taşıyan ve spektrumun ortasında yer alan bir tümör grubudur. Kesin tanı kriterleri net olarak belirtilmemekle birlikte tümörde orta derece bir nükleer atipi, pineositomaya göre daha yüksek mitotik aktivite ve ki-67 proliferasyon indeksi gözlenirken pineoblastomun aksine küçük, yuvarlak, primitif hücreler izlenmez^{1,21}. Fevre-Montange ve ark. çalışmasında pineositoma olgularında mitoz gözlenmezken, NFP ile özellikle pineositamatöz rozetlerde ve pleomorfik hücrelerde güçlü boyanma saptanmıştır. Orta diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör olgularında 10 büyük büyütme alanında (BBA) 1-6 arasında mitoz sayılmaktadır. Nörofilament protein (NFP) ile grade 2 olgularda

güçlü boyanma gözlenirken, grade 3 olgularda ise boyanma ya daha zayıftır ya da yoktur. Pineoblastoma olgularında 10 BBA'da 6-8 arasında mitoz mevcut olup NFP ile ya çok düşük oranda boyanma saptanmış ya da boyanma gözlenmemiştir²².

Pineositom ve pineoblastomada immünprofil benzerdir. Her iki tümörde de sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve NFP ile immünreaktivite gözlenir. Diğer nöronal markerlarla boyanma değişkendir. Orta diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümörler ise sinaptofizin ile pozitif boyanırken, NFP ve kromogranin A ile farklı derecelerde boyanma gösterir⁷.

Glial tümörler

Gliomalar pineal bölgede nispeten nadir görülen tümörler olmakla birlikte, gözlenen tümörlerin yaklaşık %24,6'sı difüz astrositoma, %18,6'sı glioblastoma, %15,5'i ependimoma, %14'ü pilositik astrositoma, %9,2'si anaplastik astrositoma, %8,3'ü anaplastik ependimoma, %5,7'si oligodendrogliomadır. Ayrıca subependimal dev hücreli astrositoma, pilomiksoid astrositoma, pleomorfik ksantoastrositoma, ganglioglioma, and ganglionöroblastoma da nadir bildirilen tanılardır⁶.

Pineal bölgede en sık gözlenen glioma düşük dereceli astrositomadır. Pineal bölge yerleşimli gliomalarda tanı yaşı hemisfer yerleşimli olgulara göre daha düşüktür (ortalama 26,24) ve erkeklerde kadınlara oranla daha siktir^{6,23}. Abecassis ve ark. 50 olgudan oluşan çalışmasında 4 olgu pilositik astrositoma tanısı almıştır ki olguların ortalama tanı yaşı 14 \pm 4,8'dir. Glioblastoma tanısı alan tek olgu ise 61 yaşındadır²⁴. Bizim serimizde gözlenen 2 glioblastoma olgusundan biri 57 diğeri ise literatürle uyumlu şekilde 26 yaşında tanı almıştır. Oligodendrioglioma tanısı alan tek olgumuz 26 yaşındayken, pilositik astrositoma tanısı alan olgumuz ise 51 yaşındadır.

Diğer lokalizasyonlarda saptanan gliomalarda olduğu gibi pineal gliomalarda da prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biri rezeksiyon genişliğidir. Özellikle diffüz infiltratif ilerleyen gliomalarda pineal bölgenin anatomik zorluğuda bu durumun üzerine eklenerek tümörün tamamının çıkarılamamasına ve prognozun kötü seyretmesine neden olmaktadır. Ortalama sağ kalım glioblastomalarda 15-18 ay olarak bildirilirken, pineal bölge yerleşimli glioblastomlarda bu süre 7 aydır^{5,22}.

Pineal bölge çeşitli benign ve malign natürde tümörlerin gözlenebildiği özel bir lokalizasyondur. Patoloji materyali değerlendirilirken olası farklı bir komponenti de atlamamak adına materyalin tamamı takibe alınmalıdır. Histopatolojik değerlendirme yapılmadan önce mutlaka olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerine hakim olunmalıdır. Mikroskopik değerlendirme bölgenin sahip olduğu geniş tanı yelpazesi göz önünde bulundurulurak,

yapılmalı ve gerekli durumlarda immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalardan yardım alınmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24 Şubat 2021
Karar No: 2021-4/47

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Han SJ, Clark AJ, Ivan ME, Parsa AT, Perry A. Pathology of pineal parenchymal tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Jul;22(3):335-40, vii. doi: 10.1016/j.nec.2011.05.006.
- Chaturvedi S, Suri V. Pineal tumors: Rare but challenging entity. *Neurol India.* Mar-Apr 2019;67(2):503-504. doi: 10.4103/0028-3886.258023.
- Tamrazi B, Nelson M, Blüml S. Pineal Region Masses in Pediatric Patients. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 Feb;27(1):85-97. doi: 10.1016/j.nic.2016.08.002.
- Vasiljevic A, Szathmari A, Champier J, Fèvre-Montange M, Jouvét A. Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie.* Apr-Jun 2015;61(2-3):130-7. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.06.006.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
- Li D, Wen R, Gao Y, et al. Pineal Region Gliomas: A Single-Center Experience with 25 Cases. *World Neurosurg.* 2020 Jan;133:e6-e17. doi: 10.1016/j.wneu.2019.06.189.
- Jouvét A, Vasiljevic A, Champier J, Montange MF. Pineal parenchymal tumours and pineal cysts. *Neurochirurgie.* Apr-Jun 2015;61(2-3):123-9. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.04.003.
- Lamis FC, de Paiva Neto MA, Stavale JN, Cavalheiro S. Low-Grade Oligodendroglioma of the Pineal Region: Case Report. *J Neurol Surg Rep.* 2015 Jul;76(1):e55-8. doi: 10.1055/s-0034-1396653.
- Carr C, O'Neill BE, Hochhalter CB, Strong MJ, Ware ML. Biomarkers of Pineal Region Tumors: A Review. *Ochsner J.* 2019 Spring;19(1):26-31. doi: 10.31486/toj.18.0110.
- Parker JJ, Waziri A. Preoperative evaluation of pineal tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Jul;22(3):353-8, vii-viii. doi: 10.1016/j.nec.2011.04.003.
- Roth J, Kozyrev DA, Richetta C, Dvir R, Constantini S. Pineal region tumors: an entity with crucial anatomical nuances. *Child Nerv Syst.* 2021 Feb;37(2):383-390.
- Malik Noor, Samples DC, Finneran MM, Graber S, Dorris K, Norris G, Foreman NK, Hankinson TC, Handler MH. Pediatric pineal region masses: a single-center experience over 25 years. *Childs Nerv Syst.* 2023 Sep;39(9):2307-2316
- Patel S, Rahmani B, Gandhi J, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020 May;130(5):464-475. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838.
- Kondo A, Suzuki M, Shimizu Y, Akiyama O. The surgical intervention for pineal region tumors. *Childs Nerv Syst.* 2023 Sep;39(9):2341-2348.
- Li D, Rong W, Gao Y, Xu Y, Xiong B, Gong F, Wang W. Pineal Region Gliomas: A Single-Center Experience with 25 Cases. *World Neurosurg.* 2020 Jan;133:e6-e17.
- Fetcko K, Dey M. Primary Central Nervous System Germ Cell Tumors: A review and Update. *Med Res Arch.* 2018 Mar;6(3):1719.
- Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, et al. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol.* 2019 Dec 17;21(12):1565-1577. doi: 10.1093/neuonc/noz139.
- Nagasawa DT, Lagman C, Sun M, et al. Pineal germ cell tumors: Two cases with review of histopathologies and biomarkers. *J Clin Neurosci.* 2017 Apr;38:23-31. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.024.
- Matsutani M. Pineal germ cell tumors. *Prog Neurol Surg.* 2009;23:76-85. doi: 10.1159/000210054.
- Favero G, Bonomini F, Rezzani R. Pineal Gland Tumors: A Review. *Cancers (Basel);*2021 Mar;13(7):1547.
- Verma A, Epari S, Bakiratharajan D, et al. Primary pineal tumors - Unraveling histological challenges and certain clinical myths. *Neurol India.* Mar-Apr 2019;67(2):491-502. doi: 10.4103/0028-3886.258045.
- Fevre-Montange M, Vasiljevic A, Frappaz D, et al. Utility of Ki67 immunostaining in the grading of pineal parenchymal tumours: A multicentre study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:87-94.
- Magrini S, Feletti A, Marton E, Longatti P. Gliomas of the pineal region. *J Neurooncol.* 2013 Oct;115(1):103-11. doi: 10.1007/s11060-013-1200-9.
- Abecassis IJ, Hanak B, Barber J, Mortazavi M, Ellenbogen RG. A Single-Institution Experience with Pineal Region Tumors: 50 Tumors Over 1 Decade. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2017 Oct 1;13(5):566-575. doi: 10.1093/ons/oxp038.

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmunoglobulin Seviyeleri ve Hastane Başvuruları Üzerine Etkisi*

Nurhan KASAP¹, Onur İNCEALTIN²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul.

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını tüm dünyada bir sağlık krizine dönüşmüştür. Çocukların da erişkinler kadar Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olabildikleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, COVID-19 saptanan çocuklarda bakılan immunoglobulin seviyelerini ve hastane başvurularındaki etkisini araştırmayı amaçladık. Ocak 2020 ve Aralık 2022 tarihleri arasında hastaneye başvuran COVID-19 saptanan, immunoglobulin seviyeleri bakılan 138 çocuk hastanın; demografik özellikleri, klinik belirtileri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak tıbbi kayıtlardan elde edilerek analiz edildi. Olguların %53'ü kız, %47'si erkekti ve yaş ortancaları 9 yıl (0,6–17,8) idi. En sık başvuru semptomları ateş (%52), öksürük (%45) ve gastrointestinal belirtilerdi (%9). IgG %34,5'inde, IgA %14'ünde ve IgM %21,6'sında düşük seviyelerde bulundu. Düşük IgG bulunan hastalarda; IgA, IgM ve IgE seviyelerinde de azalma olduğu saptandı (p<0.001). Düşük IgG olanlarda hemoglobin, total kolesterol ve LDL seviyelerinde de düşüklük görüldü (p=0.015, p=0.036 ve p=0.006, sırasıyla). IgM düşüklüğü olan grupta, normal olan gruba kıyasla hastane yatış gereksinimi daha fazlaydı (p=0.045). Yatış durumu ile cinsiyet, IgG, IgA ve IgE arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). Düşük IgA ve IgM seviyeleri olanlarda anlamlı oranda çocuk yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptandı (p=0.049, p=0.011, sırasıyla). Uzayan yatış durumu (>15 gün) ile cinsiyet, IgG, IgA, IgM ve IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). Hipogammaglobulinemi olan COVID-19 tanımlı çocuk hastalarda, genel popülasyona göre mortalite ve yoğun bakım yatış oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bulgularımız, COVID-19 ile başvuran, hastane yatış gereksinimi olan çocuk hastaların rutin değerlendirmesinde immunoglobulin seviyelerinin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19. Çocuk COVID-19. Hipogammaglobulinemi.

Immunoglobulin Levels in Children with COVID-19 and Impact on Hospital Admissions

ABSTRACT

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has become a global health crisis. It has been determined that children can be infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as severely as adults. In this study, we aimed to investigate the levels of immunoglobulins and their impact on hospital admissions in children diagnosed with COVID-19. The demographic characteristics, clinical symptoms, and laboratory results of 138 children diagnosed with COVID-19 who visited the hospital between January 2020 and December 2022 and had their immunoglobulin levels checked were analyzed retrospectively using medical records. 53% of the cases were female, 47% were male, and the median age was 9 years (0.6–17.8). The most common presenting symptoms were fever (52%), cough (45%), and gastrointestinal symptoms (9%). Low levels of IgG were found in 34.5% of the cases, IgA in 14%, and IgM in 21.6%. In those with low IgG, a decrease in IgA, IgM, and IgE levels was also observed (p<0.001). Patients with low IgG also had lower levels of hemoglobin, total cholesterol, and LDL (p=0.015, p=0.036, and p=0.006, respectively). The group with low IgM had a higher need for hospitalization than the normal group (p=0.045). No significant relationship existed between hospitalization status and gender, IgG, IgA, and IgE (p>0.05). It was determined that children with low IgA and IgM levels had a significant need for pediatric intensive care (p=0.049, p=0.011, respectively). Prolonged hospitalization (>15 days) did not have a statistically significant relationship with gender, IgG, IgA, IgM, and IgE (p>0.05). Children with hypogammaglobulinemia diagnosed with COVID-19 have higher mortality and intensive care admission rates than the general population. Our findings emphasize the importance of immunoglobulin levels in the routine evaluation of children with COVID-19 who present with hospitalization needs, consistent with the literature.

Keywords: COVID-19. Pediatric COVID-19. Hypogammaglobulinemia.

Geliş Tarihi: 24.Ekim.2023
Kabul Tarihi: 28.Kasım.2023

Dr. Nurhan KASAP
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Eğitim Mah. Kadıköy, İstanbul
Tel: 0541 887 33 87
E-posta: n_aruci@hotmail.com

* "11th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences" kongresinde (4 Mart 2023, Online) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:
Nurhan KASAP: 0000-0001-5432-4076
Onur İNCEALTIN: 0000-0001-6335-674X

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını dünya çapında bir sağlık krizi haline gelmiştir. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) yetişkinler kadar çocuklarda da olabileceği bilinmektedir. COVID-19'un prognozunu etkileyen; kronik akciğer hastalıkları, kronik kalp hastalıkları, obezite, diyabet, arter hastalıkları ve hipertansiyonun varlığı ve şiddeti ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir^{1,2}. Bu komorbiditeler arasında antikor eksikliği'nin de olduğu bilinmektedir, ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bu hastalardaki etkileri henüz netlik kazanmamıştır³.

Hipogammaglobulinemi ciddi enfeksiyonlara ve anormal antikor yanıtına karşı artan duyarlılığa yol açar⁴. Doğuştan bağışıklık kusurları / primer immün yetmezlikler (PİY) çoğunlukla enfeksiyonlara yatkınlığa neden olan ve bazen otoimmün veya malign hastalıklarla ilişkili olan genetik bozukluklardır. PİY; kombine immün yetmezlikler (KİY), sendromik KİY, antikor eksiklikleri, immüendisregülasyon hastalıkları, fagositer sistem defektleri, doğal bağışıklık hastalıkları, otoinflamatuvar hastalıklar, kompleman eksiklikleri, kemik iliği yetmezliği ve PİY fenokopileri olarak on ayrı sınıflamada incelenmektedir. Tanımlanmış PİY'ler içinde en sık görülen grup, antikor eksiklikleridir⁵. PİY'ler tekrarlayan veya ciddi, uzamış, atipik seyreden enfeksiyonların nedeni olarak mutlaka düşünülmesi gerekmektedir ancak sekonder veya edinsel nedenler daha sık gözlemlenmektedir. Malnutrisyon, bazı ilaçlar (antiepileptikler, antiinflamatuvarlar, immunsupresifler, glukokortikoidler, biyolojik ajanlar vb.), kayıplar (pulmoner, gastrointestinal, yanıklar, nefrotik sendrom vb.), maligniteler, radyasyon vb. nedenli sekonder hipogammaglobulinemi gelişebilmektedir⁶.

PİY tanısı olan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun genel popülasyondakilere benzer seyrettiğini bildiren farklı çalışmalar vardır^{7,8}. Ancak bu çalışmalarda, hastaların hangi tip immün yetmezlik olduğuna bakılmaksızın tamamına yakınının immunoglobulin replasman tedavisi (IgRT) aldığı ve yeterli IgG seviyeleri olduğu da vurgulanmaktadır. IgRT almaksızın hipogammaglobulinemisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise COVID-19, genel popülasyona kıyasla daha yüksek mortalite ve şiddetli inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmiştir⁹⁻¹¹. Altta yatan hastalıkların COVID-19 riskini artırıp artırmadığını bilmek klinik ve halk sağlığı uygulamaları açısından önemlidir. Bu çalışmada, COVID-19 saptanan çocuklarda bakılan immunoglobulin seviyelerini ve hastane başvurularındaki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, büyük bir üçüncü basamak COVID-19 merkezinde gerçekleştirildi. İlgili etik kurul tarafından 2022/0156 protokol numarası ile onay alındı. Ocak 2020 ve Aralık 2022 yılları arasındaki hastaneye başvuran COVID-19 saptanan ve başvuru anında immunoglobulin seviyelerine bakılan 138 çocuk hastanın demografik özellikleri, klinik belirtileri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak tıbbi kayıtlardan elde edilerek analiz edildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 26) adlı paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) yöntemi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanıldı. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanıldı.

Bulgular

İmmunoglobulin seviyelerine bakılan COVID-19 olan 138 olgunun %53'ü kız, %47'si erkekti ve yaş ortancaları 9 yıl (0,6-17,8) idi. En sık başvuru semptomları ateş (%52), öksürük (%45) ve gastrointestinal belirtilerdi (%9). Çalışma popülasyonunun IgG seviyeleri ortalama 766 (176 - 2390) mg/dl, IgM seviyeleri ortalama 77 (19 - 216) mg/dl, IgA ortalama 84 (1-324) mg/dl, ve IgE ortalama 39.4 (1 - 888) IU/L olarak tespit edildi. Yaşa göre belirlenen referans¹² değerleri ile değerlendirildiğinde, IgG %35'inde, IgA %14'ünde ve IgM %21.6'sında düşük seviyelerde bulundu.

IgG seviyelerine bakılan olgular, düşük ve normal grupları kıyaslandığında; yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0.05$). Düşük IgG bulunan hastalarda, aynı zamanda IgA, IgM ve IgE seviyelerinde de azalma olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Düşük IgG olanlarda total kolesterol ve LDL seviyelerinde de düşüklük saptandı ($p=0.036$, $p=0.006$, sırasıyla). Analiz edilen diğer parametreler (anti-Hbs, CRP, prokalsitonin, D-dimer, troponin-t, glukoz, LDH ve diğer lipid düzeyleri) ile IgG seviyeleri arasında anlamlılık görülmedi (Tablo I).

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmunoglobulin Seviyeleri

Tablo I. IgG seviyeleri kategorizasyonuna göre demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları (n=114).

	IgG grupları		p
	Düşük (n=40)	Normal (n=74)	
Yaş (yıl) §	9.0 [1.0 – 17.0]	11.0 [1.0 – 17.0]	0.070*
Cinsiyet †			
Kız	17 (42.5)	37 (50.0)	0.569**
Erkek	23 (57.5)	37 (50.0)	
Lökosit (mm ³) §	5.9 [2.0 – 15.4]	6.5 [1.9 – 19.3]	0.606*
Nötrofil (mm ³) §	2.5 [0.8 – 13.3]	2.7 [0.2 – 18.3]	0.380*
Lenfosit (mm ³) §	2 [0.6 – 9.2]	2.1 [0.4 – 8.4]	0.998*
Eozinofil (mm ³) §	0.1 [0.0 – 0.5]	0.1 [0.0 – 0.8]	0.237*
Hemoglobin (g/dL) §	10.1 [4.5 – 14.8]	11.1 [5 – 15.1]	0.015*
Trombosit (mm ³) §	258.9 ± 97.9	252.1 ± 77.7	0.709***
IgA (mg/dL) †	84 [1 – 324]	160 [2 – 408]	<0.001*
Düşük ‡	8 (20.5)	5 (6.8)	0.058**
Normal ‡	31 (79.5)	69 (93.2)	
IgM (mg/dL) †	67 [19 – 250]	143 [44–322]	<0.001*
Düşük ‡	17 (45.9)	7 (10)	<0.001**
Normal ‡	20 (54.1)	63 (90)	
Total IgE (mg/dL) §	25.5 [1 – 274.0]	97 [3– 3187]	<0.001*
Normal ‡	26 (92.9)	35 (60.3)	0.004**
Yüksek ‡	2 (7.1)	23 (39.7)	
Anti Hbs (mIU/mL) §	83.3 ± 36.5	76.5 ± 27.1	0.502***
Total Kolesterol (mg/dL) §	112.5 [81 – 1161]	123 [47– 747]	0.036*
Trigliserit (mg/dL) §	379 [176– 1553]	303 [152– 3483]	0.130*
Low density lipoprotein (mg/dL) §	0.4 [0.2 – 158.1]	0.6 [0.2 – 283.9]	0.006*
High density lipoprotein (mg/dL) §	35 [25 – 84.0]	36 [16–59]	0.440*
Düşük ‡	15 (71.4)	18 (72)	0.999**
Normal ‡	6 (28.6)	7 (28)	
Glucose (mg/dL) §	1.4 [0.2 – 35.9]	1.3 [0.1 – 35]	0.606*
Laktat dehidrogenaz (U/L) §	1 [0.0 – 16.3]	1 [0.0 – 7.1]	0.097*
C-reactive protein (mg/dL) §	137 [16 – 3046.4]	92 [5 – 10049]	0.624*
D-Dimer (µg/mL) §	5.5 ± 2.8	4.8 ± 1.8	0.217***
Troponin (ng/mL) §	0.1 [0.1 – 65.2]	0.2 [0 – 27.3]	0.607*
Ferritin (µg/L) §	137 [16 – 3046.4]	92 [5– 10049]	0.624*
Urik asit (mg/dL) §	5.5 ± 2.8	4.8 ± 1.8	0.217***
Prokalsitonin (ng/mL) §	0.1 [0.1 – 65.2]	0.2 [0 – 27.3]	0.607*

‡: n (%), †: ortalama ± standard deviasyon, §: ortanca [min-max] *. Mann-Whitney U testi **. Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact testi ***. Independent Samples T-Testi

IgG seviyelerine göre yatış tanıları analizinde pnömoni ve enfeksiyonlar en sık iki tanı olarak bulundu. IgG seviyeleri düşük olan olgularda anlamlı oranda immün trombositopenik purpura (ITP) tanısının olduğu tespit edildi (p=0.011). Yatış durumu ile cinsiyet, IgG, IgA ve IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). IgM düşüklüğü olan grupta, normal olan gruba kıyasla hastane yatış gereksinimi daha fazlaydı (p=0.045) (Tablo II).

Tablo II. Yatış durumu ile cinsiyet ve immunglobulinler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Yatış durumu Değişken	Yok (n=82)		Var (n=105)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	47	57.3	49	46.7	p=0.148
Erkek	35	42.7	56	53.3	
IgG					
Düşük	20	44.4	26	33.8	p=0.240
Normal	25	55.6	51	66.2	
IgA					
Düşük	10	20.0	12	12.6	p=0.240
Normal	40	80.0	83	87.4	
IgM					
Düşük	15	19.7	16	36.4	p=0.045
Normal	61	80.3	28	63.6	
IgE					
Normal	41	62.1	51	73.9	p=0.142
Yüksek	25	37.9	18	26.1	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ²" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastaların yatış süreleri kayıt edildi. Yapılan analize göre ortanca 15 gün olarak bulundu ve uzayan yatış süresi 15 günden fazla olarak kabul edildi. Uzayan yatış durumu (>15 gün) ile cinsiyet, IgG, IgA, IgM ve IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0.05). Uzayan yatış durumu belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendi. Düşük IgA ve IgM seviyeleri olanlarda anlamlı oranda çocuk yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptandı (p=0.049, p=0.011, sırasıyla). Diğer bölümlere yatış sıklıkları açısından fark yoktu (p>0.05).

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 tanısı alarak başvuran hastaların başvuru anlarındaki immunoglobulin seviyeleri ve hastaneye yatışlarına olan etkisi araştırıldı. Çalışma popülasyonumuzda yaşa göre bakılan referans değerlerine göre, COVID-19 tanısı alan çocuk hastalarda, üçte biri gibi yüksek bir oranda IgG düşüklüğü ile birlikte IgA ve IgM düşüklükleri saptandı. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda aynı zamanda hemoglobin, total kolesterol ve LDL seviyelerinde anlamlı oranlarda düşüklük olduğu saptandı. Hastalarımızın demografik özellikleri değerlendirildiğinde literatürle benzer sonuçlar elde ettik. Yaş, cinsiyet ve mortalite açısından önemli bir korelasyon yoktu. Çalışmamıza benzer bir çalışmada yatan COVID-19 tanılı çocuk hastaların %10'unundan fazlasında antikor eksikliği olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hastalardan sadece birinin 'Primer Antikor Eksikliği' olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda

antikor eksikliklerinin yüksek oranda bulunmasının sebeplerinin yaş ve eşlik eden hastalıklar nedeni olduğu düşünülmektedir^{10,13}.

Hipogammaglobulinemisi olan COVID-19 tanımlı çocuk hastalarda, genel popülasyona göre mortalite ve yoğun bakım yatış oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır^{7,9,11,14}. Çalışmamızda, literatüre benzer olarak, hastane yatış gereksinimlerinin IgM düşüklüğü olan COVID-19 tanımlı hastalarda daha sık olduğu saptandı. IgM düşüklüğü ile IgA düşüklüğü olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda çocuk yoğun bakım ihtiyacı olduğu da gösterildi. Yapılan çalışmalara göre antikor eksikleri olan hastalarda daha uzun hastalık süresi ve daha sık hastanede yatış olduğu görülmüştür^{7,10}. Çalışmamızda özellikle IgA ve IgM seviyeleri düşük olan hastalarımızda hastane yatış süresinin daha uzun olduğu gösterildi. Bunlar kısmen viral klirensteki bozulmaya ve artan süperenfeksiyon oranlarına bağlanabilir⁸.

Bucciol ve arkadaşları immün yetmezlik ve COVID-19 tanısı olan hastalar ile gerçekleştirilen 39 araştırmayı incelemiştir. Primer immün yetmezlik ile hastaneye yatırılan kişiler için genel olarak %16 YBÜ kabul oranları ve %9 vaka ölüm oranları bulmuştur¹⁴. Bazı çalışmalar ise, genel popülasyon ve antikor eksikliği olan olgular arasında benzer mortalite ve morbidite oranları bildirmiştir^{15,16}. Daha önceki çalışmalar tanımlanmış primer antikor eksikliği tanısı olan hastalardaki COVID-19 hastalık seyirini ele almıştır^{11,15,17-19}. Çalışmamız farklı olarak primer tanımlardan bağımsız COVID-19 olan hastalarda genel immunoglobulin düşüklüğünün hastaneye başvurusu üzerine etkilerini araştırmıştır. Hastalarımızda kronik, eşlik eden çeşitli hastalıkların olması ve az sayıda hasta sayısı olması nedeniyle, saptanan hipogammaglobulineminin primer nedenlerinin ortaya konamaması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır.

PİY tanımlı hastalıkların tedavisinin çoğunda antibiyotik ve IgRT profilaksileri uygulanmaktadır. Sekonder gelişen hipogammaglobulinemilerde etkenin belirlenip ortadan kaldırılması önemli bir yaklaşımdır. Çalışmamızdaki hipogammaglobulinemisi saptanan hastalar IgRT tedavisi almamıştı ve immunoglobulin seviyeleri normal olanlara göre hastane yatış oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Yapılan çalışmalarda IgRT tedavisinin hem doğal hemde adaptik immün sistem üzerindeki immunomodülatuar etkileri ve böylece hastalık seyirini etkileyebileceği tespit edilmiştir²⁰. Aynı zamanda dolaşımda koronavirüs antikorlarını nötralize edebileceği ve klinik faydalar sağladığı gösterilmiştir^{10,21,22}.

Bulgularımız, literatürle tutarlı olarak, COVID-19 ile başvuran, hastane yatış gereksinimi olan çocuk hastaların rutin değerlendirmesinde immunoglobulin seviyelerinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda hipogammaglobulinemisi saptanan hastalar IgRT almamıştı ve immunoglobulin seviyeleri normal

olanlara göre hastane yatış oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Yapılan çalışmalarda IgRT tedavisinin hem doğal hemde adaptik immün sistem üzerindeki immunomodülatuar etkileri ve böylece hastalık seyirini etkileyebileceği tespit edilmiştir²⁰. Aynı zamanda dolaşımda koronavirüs antikorlarını nötralize edebileceği ve klinik faydalar sağladığı gösterilmiştir^{10,21,22}. Antikor eksikliği olan bu hastaların takibinde COVID-19 yönetiminde kullanılan kanıta dayalı kılavuzlar ile IgRT değerlendirilmelidir. Bu hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun belirlenmesi, hastaların korunması, potansiyel bulaş riskinin azaltılması veya sınırlandırılması açısından önemlidir. COVID-19 koruyucu önlemlerine verilen önem genel popülasyonda azalmış olsa da antikor eksikliği olan hastalarda değerlidir. COVID-19 ile hastaneye yatan sekonder enfeksiyonlar açısından risk altında olan bu hastalarda aşılama, temas öncesi profilaksi, erken tedavi ile güncel kılavuzların takibi son derece önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu

Onay Tarihi: 16.03.2022

Karar No: 2022/0156

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Hastanemiz Bilgi Yönetim Sistemleri Proje Yöneticisi Recep Yıldız'a destekleri için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
2. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2020;76(5):453-8. doi: 10.1016/j.jcc.2020.07.013.
3. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, Kuhn J, Wilms C, Wiewrodt R, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol*. 2020;190(2):185-8. doi: 10.1111/bjh.16896.
4. Hagin D, Freund T, Navon M, Halperin T, Adir D, Marom R, et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):739-49. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.029.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

COVID-19 Olan Çocuklarda İmmunoglobulin Seviyeleri

6. Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(3):463-73. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00964.x.
7. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520-31. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
8. Brown LK, Moran E, Goodman A, Baxendale H, Bermingham W, Buckland M, et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):557-61 e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.031.
9. Grammatikos A, Donati M, Johnston SL, Gompels MM. Peripheral B Cell Deficiency and Predisposition to Viral Infections: The Paradigm of Immune Deficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:731643. doi: 10.3389/fimmu.2021.731643.
10. Scarpa R, Dell'Edera A, Felice C, Buso R, Muscianisi F, Finco Gambier R, et al. Impact of Hypogammaglobulinemia on the Course of COVID-19 in a Non-Intensive Care Setting: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Front Immunol.* 2022;13:842643. doi: 10.3389/fimmu.2022.842643.
11. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency States: A Scoping Review. *Pathog Immun.* 2021;6(1):76-103. doi: 10.20411/pai.v6i1.435.
12. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-656. 1996.
13. Zaidi SZA, Zaidi FZ, AlShehry N, Zaidi ARZ, Zaidi SZ, Abdullah SM. Aging and therapy-related hypogammaglobulinemia causing pneumonia: An overlooked curable entity in the chaotic COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2021;93(1):202-3. doi: 10.1002/jmv.26318.
14. Buccioli G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(6):648-56. doi: 10.1097/MOP.0000000000001062.
15. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-3 e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013.
16. Cekic S, Cicek F, Kilic SS. The Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in PID Patients Receiving Ig Replacement Therapy. *J Clin Immunol.* 2021;41(4):733-7. doi: 10.1007/s10875-020-00958-5.
17. Babaha F, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci.* 2020;360(6):740-1. doi: 10.1016/j.amjms.2020.07.027.
18. Drzymalla E, Green RF, Knuth M, Khoury MJ, Dotson WD, Gundlapalli A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol.* 2022;243:109097. doi: 10.1016/j.clim.2022.109097.
19. Garkaby J, Willett Pachul J, Scott O, Abrego Fuentes L, Vong L, Upton JEM, et al. Favorable outcome of COVID-19 in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(3):e13928. doi: 10.1111/pai.13928.
20. Danieli MG, Piga MA, Paladini A, Longhi E, Mezzanotte C, Moroncini G, et al. Intravenous immunoglobulin as an important adjunct in the prevention and therapy of coronavirus 2019 disease. *Scand J Immunol.* 2021;94(5):e13101. doi: 10.1111/sji.13101.
21. Volk A, Covini-Souris C, Kuehnel D, De Mey C, Romisch J, Schmidt T. SARS-CoV-2 Neutralization in Convalescent Plasma and Commercial Lots of Plasma-Derived Immunoglobulin. *BioDrugs.* 2022;36(1):41-53. doi: 10.1007/s40259-021-00511-9.
22. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):389-97. doi: 10.7326/M13-2486.

Erken Evre Triple Negatif Meme Kanserinde Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Sabin GÖKTAŞ AYDIN, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Özgür AÇIKGÖZ, Özcan YILDIZ, Ebru KARCI, Harun MUĞLU, Jamshid HAMDARD

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Çalışmamız, erken evre triple negatif meme kanseri (TNMK) hastalarının sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmayı amaçlamaktadır. 2012-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 101 TNMK hastasının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların yaş, menopoz durumu, tedavi rejimleri, klinik ve patolojik evreleri, cerrahi müdahaleleri, yardımcı tedavileri ve genetik mutasyonları gibi özellikleri kaydedildi. Patolojik tam yanıt (pCR), neoadjuvan tedavi(NAT) sonrası patolojide kanser hücrelerinin bulunmaması olarak tanımlandı. Medyan yaş 45.3 yıldır, 55 hasta premenopoz ve 46 hasta postmenopoz idi. Hastaların çoğunda (%70.3) T2 tümörü vardı, hastaların %35.6'sı klinik evre N0, %52.5'i ise N1'di. Hastaların %63.4'üne NAT, %36.6'sına adjuvan tedavi uygulandı. NAT alan hastaların %32.8'inde pCR elde edildi. T evresi, N evresi, doz yoğun kemoterapi, NAT'e karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu gibi faktörler, pCR elde edilen hastalar ile edilmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Yüksek ki-67 ifadesi, daha yüksek pCR oranları ile ilişkilendirildi. 24 aylık hastaliksiz sağkalım(DFS) ve genel sağkalım(OS) oranları sırasıyla %78.5 ve %83.6 idi. Adjuvan kapasitabin kullanımı, menopoz durumu, düşük ki-67 ifadesi ve pCR elde etme gibi faktörler, daha uzun DFS ile ilişkilendirildi. Çoklu değişken analizinde, başlangıç N evresi ve pCR elde etme, DFS için bağımsız prognostik faktörlerdi. OS için başlangıç N evresi ve pCR durumu anlamlı prognostik faktörlerdi. Bu çalışma, erken evre TNMK'de pCR elde etmenin önemini ve adjuvan kapasitabinin DFS faydalarını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri. Neoadjuvan tedavi. ki-67.

Outcomes and Prognostic Factors in Early-Stage Triple Negative Breast Cancer: Single-Center Experience

ABSTRACT

This study aims to investigate factors influencing the outcomes of early-stage triple negative breast cancer (TNBC) patients. We conducted a retrospective analysis of 101 early-stage TNBC patients at Medipol University Faculty of Medicine from 2012 to 2022. Patient characteristics, including age, menopausal status, treatment regimens, clinical and pathological stages, surgical interventions, adjuvant therapies, and genetic mutations, were considered. We defined pathological complete response (pCR) as the absence of residual cancer cells following neoadjuvant treatment(NAT). The median age was 45.3 years, 55 of them were premenopausal, and 46 were postmenopausal. Most patients (70.3%) had T2 tumors, and 35.6% had N0 clinical lymph node status, while 52.5% had N1. NAT was administered to 63.4% of patients, and adjuvant treatment to 36.6%. Among the patients who received NAT, 32.8% achieved a pCR. Factors such as T stage, N stage, dose-dense chemotherapy, addition of carboplatin to NAT, and BRCA mutation status showed no significant difference between patients achieving pCR and those who did not. High Ki-67 expression was associated with higher pCR rates. The 24-month disease-free survival(DFS) and overall survival(OS) rates were 78.5% and 83.6%, respectively. Factors such as adjuvant capecitabine use, menopausal status, low ki-67 expression, and achieving pCR were associated with longer DFS. On multivariate analysis, the initial N stage and achieving pCR were independent prognostic factors for DFS. For OS, initial N stage and pCR status were significant prognostic factors. This study highlights the significance of achieving pCR in early-stage TNBC and the DFS benefits of adjuvant capecitabine.

Keywords: Breast cancer. Neoadjuvant treatment. ki-67.

Geliş Tarihi: 07.Eylül.2023
Kabul Tarihi: 29.Kasım.2023

Dr. Yasin KUTLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bağcılar, İstanbul
Tel: 0554 250 46 83
E-posta: dryasinkutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasin KUTLU: 0000-0003-2184-634X
Sabin GOKTAS AYDIN: 0000-0002-0077-6971
Ahmet BİLİCİ: 0000-0002-0443-6966
Ömer Fatih ÖLMEZ: 0000-0001-7934-7039
Ozgur AÇIKGOZ: 0000-0003-2715-4002
Jamshid HAMDARD: 0000-0002-5823-1704
Özcan YILDIZ: 0000-0003-4345-7599
Ebru KARCI: 0000-0001-8802-6376
Harun MUĞLU: 0000-0001-9584-0827

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir.¹ Triple negatif meme kanseri (TNMK), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) ekspresyonu olmayan kanserlere verilen isimdir. TNMK, diğer meme kanserlerinden daha agresif davranmaya eğilimlidir.² Dünya çapında meme kanseri tanısı konulan kadınların %15'ini TNMK oluşturmaktadır, bu da her yıl yaklaşık 200.000 yeni vaka demektir. Genç yaşta ve siyah ırkta daha fazla görülme eğilimi vardır.³

Diğer meme kanserlerinden farklı olarak, hedefli tedaviler TNMK'de mevcut değildir, bu nedenle kemoterapi TNMK erken ve metastatik evrelerinde halen standart tedavi olmaya devam etmektedir. Kemoterapi rejimi olarak doz yoğun şekilde verilen doksorubisin ve siklofosamid ardından paklitaksel kemoterapisi önerilen tedavidir. Düşük riskli hastalığı olan veya kalp hastalığı olan hastalarda antrasiklin dışı rejimler tercih edilebilir.⁴ TNMK olan hastalar hormon pozitif hastalığı olanlara kıyasla adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar görürler. Yapılan bir meta-analizde adjuvan kemoterapi alan ER-pozitif hastalarla karşılaştırıldığında TNMK'li hastalar 5 yıllık takipte daha fazla hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) göstermiştir.⁵ Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), tümör rezektabilitesini ve meme koruyucu cerrahi olasılığını artırmak için tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. NAKT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) olan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS), OS ve uzak nükse kadar geçen süre daha uzundur.⁶ Neoadjuvan dönemde kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin pCR oranını yaklaşık %13 oranında artırdığı KEYNOTE-522 çalışmasında gösterilmiş olup klinik pratiğimizi değiştirmiştir.⁷ Diğer taraftan NAKT sonrası rezidü dokusu kalan hastalarda nüks riski daha fazla ve sağkalımlar daha kötüdür.⁸ Bu hasta grubunda yapılan CREATE-X çalışmasında NAKT sonrası rezidü dokusu kalan TNMK olan hastalara adjuvan kapesitabin verilmesinin, DFS ve OS'yi artırdığı gösterilmiş olup klinik pratiğimize girmiştir.⁹

Bu çalışmada Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen neoadjuvan veya adjuvan tedavi almış, erken evre TNMK'li hastaların sağkalım analizleri, pCR oranları, prognostik ve prediktif faktörleri analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

2012-2022 yılları arasında Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkolojide takip edilen erken evre TNMK olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Erken evre, opere olmuş ve adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyona uygun olmayan veya metastatik

evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tanı yaşı, menopoz durumu, kemoterapi (KT) rejimi ve doz yoğun tedavi alıp almadığı, klinik ve patolojik evresi, yapılan cerrahi tipi, neoadjuvan veya adjuvan tedavi alıp almadığı, adjuvan kapesitabin ve radyoterapi kullanımı, BRCA1/2 mutasyon durumu değerlendirildi. Evreleme, tanı anında geçerli olan Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) kanser evreleme kılavuzu versiyonuna göre yapıldı. ER ve PR durumu immünohistokimyasal (İHK) olarak değerlendirildi. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2010 rehberine göre ER ve PR için %1'in altındaki boyanmalar negatif kabul edildi. HER2 durumu, İHK veya fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yoluyla değerlendirildi. İHK, boyanma yoğunluğuna bağlı olarak 0 ile 3+ arasında değerlendirildi; 0 ve 1+ skorları negatif, 2+ sınırdı ve 3+ pozitif olarak sınıflandırıldı. İmmünohistokimyasal olarak 2+ olan hastalar FISH durumuna göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. pCR, neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası çıkarılan tümörün ve lenf nodlarının mikroskopik olarak incelenmesi ve her ikisinde de rezidü kanser hücresi olmaması olarak tanımlandı. Hastalara standart kemoterapi olarak 21 günde bir doksorubisin (60 mg/m²), siklofosamid (600 mg/m²) 4 kür; sonrasında haftalık paklitaksel (80 mg/m²) toplam 12 hafta olacak şekilde (AC-T) uygulandı. Doz yoğun tedavide doksorubisin ve siklofosamid tedavisi 14 günde bir şekilde uygulandı. NAT alan ve operasyon sonrası patolojisinde rezidü dokusu kalan hastalara 6 ay boyunca kapesitabin tedavisi verildi. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Parametreler medyan değerleri ile tanımlandı. Klinikopatolojik faktörler ile pCR varlığı arasındaki ilişki, ki-kare testi ve Fisher testi ile karşılaştırıldı. Hastalısız sağkalım, küratif meme cerrahisinden hastalığın ilerlemesine veya nüksetmesine veya ölüm veya kayıp tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hayatta kalma analizi ve eğrileri Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. pCR'ı öngörmek için cut-off değeri için ROC analizi yapıldı. Sağkalım ile her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi ölçmek için %95 güven aralığı (CI) kullanıldı. Testlerde tüm p değerleri çift yönlü olup, 0,05'e eşit ve küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ortalaması 45.3 (28-71) olan 101 hasta kaydedildi. 55 hasta (%54.5) premenopoz, 46 hasta (%45.5) postmenopozdu. Hastaların büyük çoğunluğunun (71 hasta, %70.3) T2 tümörü vardı. Klinik lenf nodu durumu N0 olan 36 hasta (%35.6), N1 olan 53 hasta (%52.5) vardı. NAT alan 64 hasta (%63.4), adjuvan tedavi alan 37 hasta (%36.6) vardı. Hastalardan 90'ı (%89.1) AC-T rejimi, 64'ü (%63.4) doz yoğun tedavi aldı. NAT verilen 64 hastadan operasyon sonrası 21'i (%32.8) patolojik tam yanıtıydı, 25 hasta T2 tümörü (%39), 35 hasta (%54.6) N1 hastalığı vardı, post-op patolojisinde rezidü dokusu kalan 37 hastaya kapesitabin tedavisi verildi. 90 hastaya adjuvan radyoterapi uygulandı. BRCA 1/2 mutasyon bakılan ve pozitif olan 7 hasta negatif olan ise 16 hasta vardı. Tedavi sonrası herhangi bir dönemde nüks 30 hastada (%29.7) görüldü. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo I'de özetlendi.

Hastalar NAT sonrasında patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olarak gruplandırıldı ve hasta karakteristikleri iki grup arasında kıyaslandı. T evresi, N evresi, doz yoğun tedavi uygulanmış olması, NAT'de karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Ki-67 cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı ve sınır değer 48.0 için özgüllük %40 ve duyarlılık %100 saptandı (p<0.001, 95% CI 0.00-0.08). Ki-67 değeri ≤48 olan pCR ve non-pCR grupta sırasıyla 4 (18.2%) ve 26 (61.9%) idi. Ki-67 değeri >48 olan hasta sayısı ise iki grupta sırasıyla 18 (81.8%) ve 16 (38.1%) idi. Başka bir deyişle daha yüksek ki-67 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek pCR ile ilişkilirdi.

Ortanca 47.0 (aralık 8.0-139.2) aylık takipte, 24 aylık hastaliksız sağkalım %78.5, 36 aylık genel sağkalım %83.6 idi.

Tek yönlü analizde hastaliksız sağkalım üzerine başlangıçtaki N evresi, karboplatin eklenmesi, HER2 0/1+ oluşu, BRCA durumu ve adjuvan radyoterapinin istatistiksel katkısı bulunmadı. Adjuvan kapesitabin kullanımı (p=0.01), hastanın menopoz durumu (p=0.01), ki-67 değeri (sınır değer :48) ve patolojik yanıt (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı olarak hastaliksız sağkalıma etkili prognostik faktörlerdi. Patolojik tam yanıt alınmayanlarda 24 aylık hastaliksız sağkalım %59.6 iken tam yanıt alınanlarda ulaşamadı (Şekil 1). Postmenopoz ve premenopoz hastalarda 24 aylık hastaliksız sağkalım sırasıyla %80.7 ve %69.7 idi. Ki-67 >48 olan hastalarda 24 aylık hastaliksız sağkalım %66.8 iken ki-67 ≤48 olanlarda %90.1 idi. Başka bir deyişle düşük ki-67 değeri, postmenopoz olunması ve pCR istatistiksel olarak daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkilirdi.

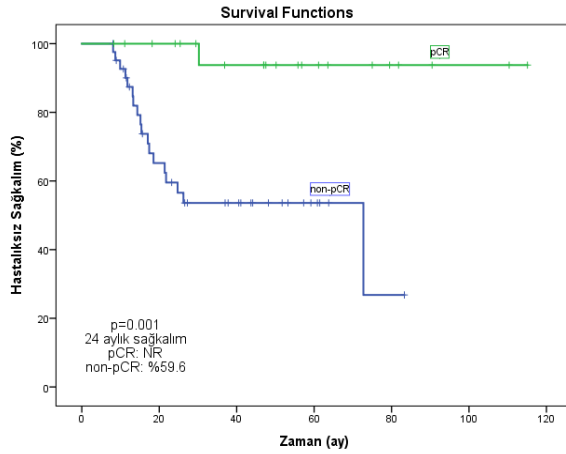
Tablo I. Hasta Özellikleri

	N (Toplam =101)	%
Yaş, medyan (aralık)	45.3 (28-71)	
Menopoz durumu		
Premenopoz	55	54.5
Postmenopoz	46	45.5
T evresi		
T1	20	19.8
T2	71	70.3
T3	8	7.9
T4	2	2.0
N evresi		
N0	36	35.6
N1	53	52.5
N2	8	7.9
N3	4	4.0
Tedavi Tipi		
Neoadjuvan	64	63.4
Adjuvan	37	36.6
Kemoterapi rejimi		
AC-T	90	89.1
AC-T+Karboplatin	8	7.9
AC-	3	3.0
T+Karboplatin+Pembrolizumab		
Doz Yoğun Tedavi	64	63.4
Cerrahi Tipi		
MKC+ SNLB	39	38.6
MKC+ ALND	24	23.7
MRM + SNLB	28	27.6
MRM + ALND	10	10.0
Adjuvan Kapesitabin	37	36.6
Adjuvan Radyoterapi	90	89.1
Ki-67 (medyan)		
Preop >60	48	47.5
Preop ≤ 60	53	52.5
Postop >48	54	53.5
Postop ≤48	47	46.5
HER2 durumu		
İHK negatif	90	89.1
İHK 1+	3	3.0
İHK 2+	8	7.9
pCR	21	32.8
Post NAT T evresi	N=64	
ypT1	9	14.0
ypT2	25	39.0
ypT3	7	10.9
ypT4	2	4.6
Post NAT N evresi		
ypN1	35	54.6
ypN2	6	9.3
ypN3	2	3.1
BRCA durumu		
Bilinmiyor	78	77.2
Negatif	16	15.8
BRCA1/2 mutant	7	7.0
Nüks	30	29.7

AC-T: Doksorubisin ve siklofosamid ardından paklitaksel, MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi, ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, İHK: İmmünohistokimya, pCR: Patolojik tam yanıt, NAT: Neoadjuvan tedavi

Çok yönlü COX regresyon analizinde hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı bağımsız prognostik faktörler başlangıçtaki N evresi (p=0.005, HR:4.6, 95% CI: 1.60-13.33) ve patolojik tam yanıt

($p=0.006$, HR:0.02, 95%CI: 0.01-0.33) olarak bulundu.

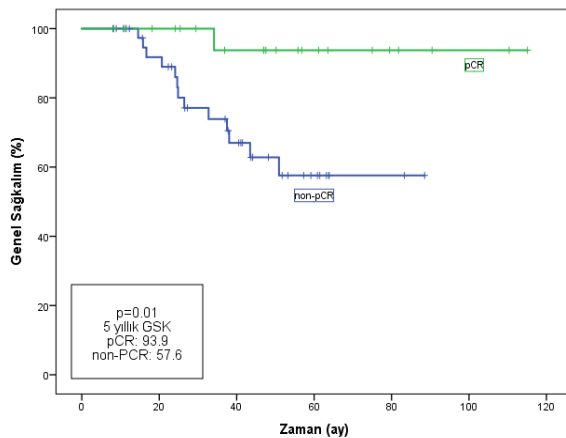


pCR: Patolojik tam yanıt, non-pCR: Patolojik tam yanıt olmayan, NR: ulaşılamadı

Şekil 1:

pCR ve non-pCR grupta hastaliksız sağkalım

Genel sağkalım üzerine T evresi, doz yoğun rejim, adjuvan kapasitabin kullanımı, adjuvan radyoterapi uygulanması, HER2 skorunun 0/1+ olması, BRCA mutasyon durumu ve menopoz durumunun istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmazken; başlangıçta N evresi ve pCR durumu OS üzerine anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu. 36 aylık OS oranları N0, N1, N2 ve N3 hastalıkta sırasıyla %96.8, %80.9, %70.0, NA (not applicable) olarak saptandı. Patolojik tam yanıt alınanlarda 5 yıllık OS %93.9 iken, pCR alınamayanlarda %57.6 olarak saptandı (Şekil 2). Ki-67 değeri yüksek olanlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha düşük OS gözlemlendi ($p=0.055$). Çok yönlü analizde ise OS üzerine istatistiksel anlamlı prognostik faktörler pCR ($p=0.004$, HR:0.03, 95% CI 0.03-0.33) ve başlangıçtaki N evresi ($p=0.002$, HR:4.8, CI 95% 1.83-13.06) olarak bulundu.



pCR: Patolojik tam yanıt, non-pCR: Patolojik tam yanıt olmayan, NR: ulaşılamadı, GSK: Genel sağkalım

Şekil 2:

pCR ve non-pCR grupta genel sağkalım

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen erken evre TNMK olan hastaların sağkalım analizlerini, patolojik tam yanıt oranlarını, prognostik ve prediktif faktörleri inceledik. Çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında TNMK tanısı konulan 101 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya erken evre TNMK hastaları dahil edilmiş olup, metastatik evrede olan veya operasyona uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

NAT tedavi verilen 64 hastada tedavi sonrası pCR olan hastaların oranı %32.8 olarak bulundu. Von Minckwitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TNMK'li olan hasta alt grubunda pCR oranı bizim çalışmamızla benzer şekilde %32 olarak bulunmuştur.¹⁰ Hastalar pCR ve non-pCR diye ayrıldığında yüksek ki-67 değeri olan hastalarda daha yüksek pCR oranları görüldü. Tao M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde çalışmamıza benzer şekilde yüksek ki-67 değerlerinin artan pCR oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda T evresi, N evresi, doz yoğun tedavi uygulanmış olması, NAT karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyon durumu için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda daha küçük T ve N evresi, doz yoğun tedavinin uygulanmış olması, neoadjuvan tedaviye karboplatin eklenmesi ve BRCA mutasyonu olması durumunda daha yüksek pCR oranları olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ Bu bizim çalışmamızdaki hasta özelliklerinin farklı olması ve örneklem büyüklüğünün daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tek yönlü analizde adjuvan kapasitabin kullanımı, hastanın menopoz durumu, düşük ki-67 değeri ve patolojik tam yanıt olması istatistiksel olarak daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkiliydi. CREATE-X çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrası rezidü kalan hastalarda adjuvan kapasitabin kullanımı çalışmamıza benzer şekilde daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkiliydi.⁹ Çalışmamıza dahil edilen postmenopozal hastalarda, düşük ki-67 değeri olanlarda ve patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda, literatüre ve daha önceki çalışmalara^{6,15,16} benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı daha uzun hastaliksız sağkalım vardı. Bununla birlikte yine tek yönlü analizde başlangıçtaki N evresi, NAKT'ye karboplatin eklenmesi, HER2 0/1+ oluşu, BRCA durumu ve adjuvan radyoterapinin istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmadı. Yapılan bir meta-analizde¹² çalışmamıza benzer şekilde NAKT'ye karboplatin eklenmesi ve BRCA durumu olaysız sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Daha önce yapılmış bir çalışmada triple negatif erken evre meme kanserli hastalarda HER2-low durumu, çalışmamıza benzer şekilde hastaliksız sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadı.¹⁷

Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

O'Rorke ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde, adjuvan radyoterapi uygulanmasının, çalışmamıza benzer şekilde hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.¹⁸ Literatürde lenf nodu durumu ve hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızdaki bu fark, hasta sayısının az olması ve adjuvan-neoadjuvan tedavi alan hastaların birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda çok yönlü COX regresyon analizinde, literatüre^{10,19} benzer olarak başlangıçtaki N evresi ve patolojik tam yanıt, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörlerdi. Daha önce yapılmış çalışmalara ve literatüre benzer şekilde çalışmamızda genel sağkalım üzerine adjuvan radyoterapi uygulanması, HER2 0/1+ olması, BRCA mutasyon durumu ve menopoiz durumunun istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı yoktu.^{14,17,18,22} Yine bizim çalışmamızda T evresi, doz yoğun rejim ve adjuvan kapesitabin kullanımının genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi yoktu. Bununla birlikte Carter CL ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada²⁰, daha düşük T evresine sahip hastalarda daha uzun genel sağkalım olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki hastaların büyük bir çoğunluğunun (%70.3) T2 tümörü olmasından ve gruplar arasında homojen dağılım olmamasından kaynaklanıyor gibi gözükmektedir. CREATE-X çalışmasında⁹ bizim çalışmamızdan farklı olarak adjuvan kapesitabin kullanımının genel sağkalım yararı olduğu gösterilmiştir, bu farklılık bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından ve kısa takip süresinden kaynaklanıyor olabilir. Daha önce yayınlanan bir meta-analizde²¹ doz yoğun tedavi kullanımı, 10 yıllık takipte hastalığa bağlı nüks ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu farklılık örneklem büyüklüğü ve takip süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlamaları, retrospektif olarak hastaların taranmış olması, kısa takip süresi, hasta sayısının az olması olarak sayılabilir.

Tek merkezli çalışmamızda erken evre triple negatif meme kanserli hastalarda patolojik tam yanıt elde etmenin önemini gösterdik. Hastalığın erken evrede özellikle lenf nodu metastazı yapmadan teşhis ve tedavi edilmesinin sağkalımları uzattığını gösterdik. Çalışmamızda nispeten düşük hasta sayısı ve kısa takip süresi nedeniyle bu bulguları netleştirmek için daha büyük randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 02.05.2023
Karar No: E-10840098-772.02-2782

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalenin yazılımda herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359]. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
2. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-e72. doi:10.5858/134.7.e48
3. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1071-1082. doi:10.1007/s10552-009-9331-1
4. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):106] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1685]. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-1671. doi:10.1056/NEJMoa0707056
5. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer [published correction appears in *JAMA*. 2006 May 24;295(20):2356]. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667. doi:10.1001/jama.295.14.1658
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
8. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer*. 2015;22(5):486-495. doi:10.1007/s12282-013-0511-1
9. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
11. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9384. doi:10.1097/MD.0000000000009384
12. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-1508. doi:10.1093/annonc/mdy127

13. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):133-140. doi:10.1007/s10549-010-1103-9
14. Pavese F, Capoluongo ED, Muratore M, et al. BRCA Mutation Status in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Pivotal Role for Treatment Decision-Making. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4571. Published 2022 Sep 21. doi:10.3390/cancers14194571
15. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17(4):323-334. doi:10.1016/j.breast.2008.02.002
16. Mohamed A, Olsson LT, Geradts J. Differential distribution of actual and surrogate oncotype DX recurrence scores in breast cancer patients by age, menopausal status, race, and body mass index. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(3):447-460. doi:10.1007/s10549-023-07025-8
17. da Silva JL, Carvalho GS, Zanetti de Albuquerque L, et al. Exploring Real-World HER2-Low Data in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Insights and Implications. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2023;15:337-347. Published 2023 May 8. doi:10.2147/BCTT.S408743
18. O'Rourke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:12-21. doi:10.1016/j.ctrv.2016.05.001
19. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, Zhang Y, Craft P, Shadbolt B. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. *Breast.* 2019;44:153-159. doi:10.1016/j.breast.2019.02.004
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187. doi:10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440-1452. doi:10.1016/S0140-6736(18)33137-4
22. Polley MC, Leon-Ferre RA, Leung S, et al. A clinical calculator to predict disease outcomes in women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):557-566. doi:10.1007/s10549-020-06030-5

Nervus Musculocutaneus'un Oluşum Varyasyonları*

Hanife ERTÜRK¹, Onur Can ŞANLI², Kenan ÖZTÜRK¹, Yadigar KASTAMONI¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Isparta.

² Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Plexus brachialis'in fasciculus lateralis'inden ayrılan bir dal olan n. musculocutaneus'un oluşumu çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Çalışmamızda n. musculocutaneus'un kök varyasyonlarının tespit edilmesi ve sınıflandırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız yaşları 17-40 gebelik haftası yaşı arasında değişen, eksternal patolojisi ve anomalisi olmayan, 51 adet insan fetusu (25 erkek, 26 dişi)'na ait 102 üst ekstremité üzerinde gerçekleştirildi. Plexus brachialis, anatomik diseksiyon yöntemi ile ortaya çıkarıldı. Daha sonra, n. musculocutaneus'un varyasyonları belirlenerek sınıflandırıldı. Yaptığımız sınıflandırmada Tip 1 normal anatomik yapıyı ifade ederken tip 2A ve tip 2B'de n. musculocutaneus ile n. medianus arasında sırasıyla bir ve iki adet bağlantı dalı vardır. Tip 3'te radix lateralis nervi mediani ve radix medialis nervi mediani'nin birleşmesiyle ortak kök şeklinde oluşan n. musculocutaneus ve n. medianus belli bir mesafeden sonra ayrılmaktadır. Örneklerin %91,1'i (n=93) tip 1, %6,9'u (n=7) tip2A, %1'i (n=1) tip 2B ve %1'i (n=1) tip 3 olarak bulundu. Nervus musculocutaneus'un varyasyonlarının bilinmesi ve toplumsal prevalansın ortaya çıkarılması doğumsal plexus brachialis paralizisi, ateşli silah yaralanmaları, laserasyonlar, sinirin nörotizasyon amaçlı kullanımları ve post operatif komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Plexus Brachialis. Fetus. Varyasyon. Nervus medianus. Tiplendirme.

Formation Variations of Musculocutaneous Nerve

ABSTRACT

Musculocutaneous nerve, which arises from the lateral cord of the brachial plexus, undergoes a number of changes during its development. The goal of our study was to identify and classify the variations that occur during the formation of the musculocutaneous nerve. Our study was carried out on 102 upper extremities of 51 human fetuses (25 males, 26 females) aged between 17-40 weeks of gestation, without external pathology and anomalies. Brachial plexus was revealed by the anatomical dissection method, and the formation variations of the musculocutaneous nerve were determined and these variations were typed. Type 1 refers to the normal anatomical structure in typing, whereas types 2A and type 2B have respectively one and two connecting branches between the musculocutaneous nerve and median nerve. In type 3, the musculocutaneous and median nerve formed as a common root by the junction of the lateral root of median nerve and medial root of median nerve are separated after a certain distance. In our study, 91.1% (n=93) of the samples were type 1, 6.9% (n=7) type 2A, 1% (n=1) type 2B and 1% (n=1) of the samples was found as type 3. Knowing the variations during the formation of the musculocutaneous nerve and revealing the population prevalence are important in terms of congenital brachial plexus paralysis, gunshot injuries, lacerations, use of the nerve for neurotization, and prevention of postoperative complications.

Key Words: Brachial plexus. Fetus. Variation. Median nerve. Types.

Geliş Tarihi: 04.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 01.Aralık.2023

* "EACA-ISCAA JOINT CONGRESS" kongresinde (14-16 Eylül 2021, Padova University, İtalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Hanife ERTÜRK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı,
Doğu Yerleşkesi, Çünür,
İSPARTA
Tel: 0538 899 51 18
E-posta: hnfyzn@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hanife ERTÜRK: 0000-0003-3892-1035

Onur Can ŞANLI: 0000-0003-4225-0000

Kenan ÖZTÜRK: 0000-0002-5552-8684

Yadigar KASTAMONI: 0000-0002-3504-5853

Plexus brachialis, periferik sinir sisteminin önemli parçalarından biri olarak kabul edilir. Oluşumu, seyri, dallanma biçimi ve dallarının birbirleri ile iletişimleri açısından çeşitli varyasyonlar gösterir¹. Bu nedenle antik çağlardan bu yana araştırmacıların ilgisini çekmiştir ve kritik klinik öneme sahiptir².

Nervus musculocutaneus, arteria axillaris'in üçüncü bölümü seviyesinde fasciculus lateralis'ten ayrılan terminal bir daldır. Genellikle m. coracobrachialis'i deler. Musculus biceps brachii ve m. brachialis arasından uzanır ve bu kasları innerve eder. Nervus musculocutaneus, epicondylus lateralis'in biraz yukarısında yüzeyelleşir ve n. cutaneus antebrachii lateralis olarak devam eder^{3,4}.

Nervus musculocutaneus hasarının tedavisinde, bölgenin anatomisine hakimiyet önemlidir^{5,6}. Nervus musculocutaneus'un tek başına hasar alması nadiren

görülür, ancak üst ve alt plexus brachialis yaralanmalarında komşu yapıları ile birlikte yaralanabilir⁷. Sunderlands⁷, incelediği 14.300 vakanın sadece %1,6'sında (n=228) n. musculocutaneus'un tek başına yaralanması bildirmiştir. Nervus musculocutaneus yaralanmalarının nedenlerinden bazıları ateşli silah yaralanmaları, laserasyonlar, humerus kırıkları, periferik intravenöz kateterizasyonlar ve doğumsal plexus brachialis hasarlarıdır⁸⁻¹⁰. Ayrıca şiddetli egzersizden sonra da n. musculocutaneus hasarı bildirilmiştir⁶. Nervus musculocutaneus nöropatisi klinikte lateral epikondilit, biceps tendiniti, pronator sendromu ve radial tünel sendromunu ile de karıştırılabilir. Ayırt edici tanı koymada ve tedavide bölgenin anatomisine hakimiyet çok önemlidir⁶.

Plexus brachialis'in oluşumu ve periferik uzantısındaki sinirler varyasyon gösterebilirler¹. Çalışmamızda yaşları 17-40 gebelik haftası yaşı arasında değişen, fetal kadavralarda n. musculocutaneus'un oluşum varyasyonları ve n. medianus ile yaptığı bağlantılarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

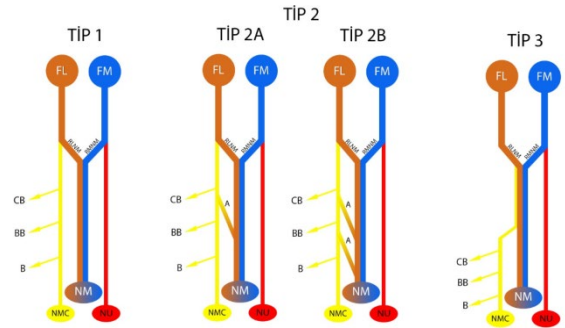
Çalışmamız, Isparta Doğum ve Çocuk Hastanesi'nden temin edilen, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan, yaşları 17-40 gebelik haftası yaşı arasında değişen, eksternal patolojisi ve anomalisi olmayan, 51 adet insan fetusu (25 erkek, 26 dişi)'na ait 102 üst ekstremité üzerinde gerçekleştirildi. Fetal kadavralar %10 (v/v) formaldehit solüsyonu ile fikse edildi ve %10 (v/v) formaldehit solüsyonu içeren kaplarda saklandı. Ayrıca çalışma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Plexus brachialis'i ortaya çıkarmak için omuz ile dirsek arasındaki deri ve deri altı dokuları kaldırıldı. Musculus pectoralis minor kesildi ve fossa axillaris'te plexus brachialis ortaya çıkarıldı. Nervus musculocutaneus tanımlanıp kök varyasyonları ortaya çıkarıldı. Le Minor⁵'un yaptığı n. musculocutaneus sınıflandırması modifiye edilerek sınıflandırıldı (Şekil 1). EUROMEX Edublu 1805-S binoküler dijital stereo mikroskop (EUROMEX mikroskop BVTM, Arnhem, Hollanda) kullanılarak n. musculocutaneus oluşumu ve n. medianus'a verdiği bağlantı dalları tespit edildi.

Bulgular

Çalışmamızda n. musculocutaneus'un olmadığı fetusa rastlanmadı. Nervus musculocutaneus ile n. medianus arasında %15,8 (n=16) oranında bağlantı dalı bulundu. Nervus musculocutaneus ile n. medianus arasında

bağlantı olan fetusların %62'si (n=10) erkek, %38'i (n=6) dişi idi. Varyasyon kadavraların %9,8'i (n=10) sağ tarafta, %5,8'i (n=6) sol tarafta idi. Vakalardan %1,9'u (n=2) bilateral idi. Nervus musculocutaneus kök varyasyonları ve n. medianus ile olan bağlantı dallarına göre tiplendirilmesi Şekil 1'de görülmektedir. Tip 1 normal anatomik yapıyı ifade etmektedir. Tip 2A ve tip 2B'de n. musculocutaneus ile n. medianus arasında sırasıyla bir ve iki adet bağlantı dalı vardır. Tip 3'te n. musculocutaneus'un lifleri radix lateralis nervi mediani'ye katılmaktadır. Radix lateralis nervi mediani ve radix medialis nervi mediani'nin birleşmesiyle ortak kök şeklinde başlayan n. musculocutaneus ve n. medianus daha sonra birbirinden ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre vakaların %91,1'i (n=93) tip 1, %6,9'u (n=7) tip 2A, %1'i (n=1) tip 2B ve %1'i (n=1) tip 3 olarak bulundu (Şekil 2-5).



H. Y.

Şekil 1.

Nervus musculocutaneus sınıflandırması (Le Minor'a göre n. musculocutaneus sınıflandırması modifiye edilerek yapılmıştır). FL: Fasciculus lateralis, FM: Fasciculus medialis, RLNM: Radix lateralis nervi mediani, RMNM: Radix medialis nervi mediani, NMC: Nervus musculocutaneus, NM: Nervus medianus, NU: Nervus ulnaris, CB: Musculus coracobrachialis, BB: Musculus biceps brachii, B: Musculus brachialis, A: Bağlantı dalı



Şekil 2.

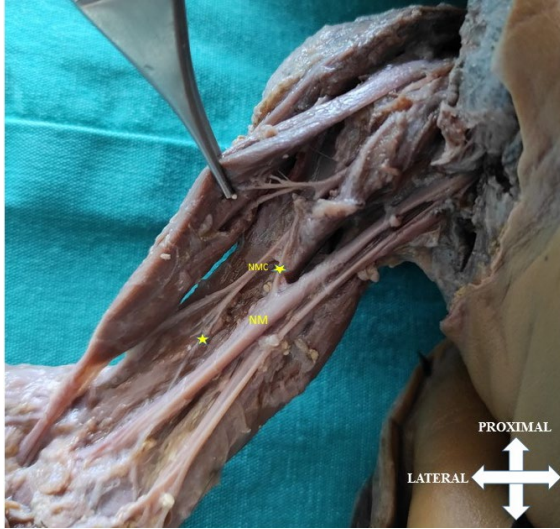
Tip 1 (NM: Nervus medianus, NMC: Nervus musculocutaneus)

Nervus Musculocutaneus Varyasyonları



Şekil 3.

Tip 2A (NM: Nervus medianus, NMC: Nervus musculocutaneus, *: Bağlantı dalı)



Şekil 4.

Tip 2B (NM: Nervus medianus, NMC: Nervus musculocutaneus, *: Bağlantı dalı)



Şekil 5.

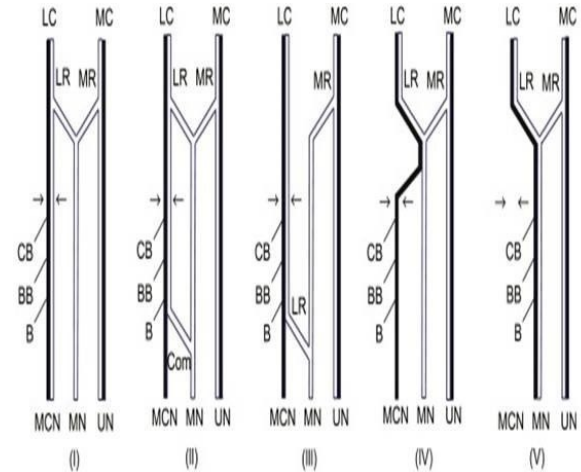
Tip 3 (NM: Nervus medianus, NMC: Nervus musculocutaneus, *: n. medianus ve n. musculocutaneus'un ortak bir kökten oluşumu)

kadavralarda n. musculocutaneus'un kök varyasyonları ile ilgili detaylı bilgi verilmiştir.

Nervus musculocutaneus nörotizasyonu, n. thoracodorsalis⁸, n. phrenicus⁹, n. pectoralis n. intercostalis¹⁰ ve medialis¹¹ sinirleri için kullanılmıştır. Wellons ve ark.¹² da yaşları 0-10 yaş arasında değişen 20 doğumsal plexus brachialis felçli hasta ile 11 yıl süren n. musculocutaneus nörotizasyonu çalışması yapmışlardır. Çalışma sonunda ameliyat geçiren çocuklarda %80 oranında kaba motor hareket kazanımı görülmüştür. Bunun gibi cerrahi yöntemlerin kullanılmasında n. musculocutaneus'un kök varyasyonların ve toplumda görülme sıklığı iyi bilinmelidir

Çalışmamızda n. musculocutaneus yokluğuna rastlanılmamıştır. Hunter ve ark.⁴ yaptığı Sistematik İnceleme ve Meta-analiz sonucunda n. musculocutaneus yokluğunun prevalansının %1.66 ile %13.33 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Tablo I'de ilgili literatür kıyaslaması yapılmıştır. Bu farklılığın örneklem sayısı ve toplumsal farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nervus musculocutaneus'un kök varyasyonları ilk olarak Le Minor⁵ tarafından sınıflandırılmıştır (Şekil 6). Buna göre Le Minor'un yaptığı çalışmada vakalardan %74'ü tip I, %13'ü tip II, %1'si tip III, %6'sı tip IV ve %6'sı tip V olarak bulunmuştur. Daha sonra Venieratos ve Anagnostopoulou¹³ n. musculocutaneus ve n. medianus arasındaki bağlantı dallarının sınıflandırmasını, n. musculocutaneus'un m. coracobrachialis'e giriş seviyesini göz önünde bulundurarak yapmışlardır ve 3 farklı tipten bahsetmişlerdir.



Şekil 6.

Le Minor'a göre n. musculocutaneus sınıflandırması (Le Minor⁵, Sharma ve ark.³⁰) (LC: Fasciculus lateralis, MC: Fasciculus medialis, LR: Radix lateralis nervi mediani, MR: radix medialis nervi mediani, CB: M. coracobrachialis, BB: M. biceps brachii, B: M. brachialis, MCN: N. musculocutaneus, MN: N. medianus, UN: N. ulnaris, Com: Bağlantı dalı)

Tartışma ve Sonuç

Nervus musculocutaneus'un fetal dönemdeki gelişiminin ve varyasyonlarının bilinmesi doğumsal plexus brachialis hasarı tedavisinde yapılacak olan cerrahi girişimlerde yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda, yaşları 17-40 haftalar arasındaki fetal

Tablo I. Nervus musculocutaneus'un sınıflandırılması ve n. musculocutaneus'un yokluğu ile ilgili yapılan çalışmalar, n (%)

Yazarlar, Çalışma Yılı	Popülasyon	Çalışma Türü	Sayı	Toplam bağlantı dalı	TİP 1	TİP 2A	TİP 2B	TİP 3	NMC Yokluğu
Bizim çalışmamız, 2021	Türkiye	Fetüs	102	8 (7,8)	93 (91)	7 (6,8)	1 (1)	1 (1)	-
Jain, 2022 ¹⁷	Hindistan	Yetişkin kadavra	60	3 (5)	57 (95)	3 (5)	-	-	-
Kupsamy ve ark., 2021 ¹⁶	Güney Afrika	Fetüs	50	6 (12)	42 (84)	6 (12)	-	2 (4)	1 (2)
Kırık ve ark., 2018 ¹⁸	Türkiye	Fetüs	20	3 (15)	17 (85)	3 (15)	-	-	2 (10)
Mayashi ve ark., 2017 ¹⁹	Japonya	Yetişkin kadavra	130	31 (23,8)	97 (74,6)	31 (23,8)	37 (28,4)	11 (8,4)	-
Leng ve ark., 2016 ²⁰	Çin	Yetişkin kadavra	160	18 (11,2)	142 (88,7)	18 (11,2)	-	-	5 (3,1)
Ballesteros, 2015 ²¹	Kolombiya	Yetişkin kadavra	106	21 (19,8)	85 (80,1)	10 (9,3)	11 (10,3)	-	-
Kervancıoğlu ve ark., 2011 ²²	Türkiye	Fetus	20	5 (25)	13 (65)	5 (25)	-	2 (10)	-
Guerri Guttenberg ve Ingolotti, 2009 ²³	Arijantin	Yetişkin kadavra ve fetus	56	15 (26,7)	38 (67,8)	15 (26,7)	-	-	3 (5,3)
Uysal ve ark., 2009 ²⁴	Türkiye	Fetüs	140	14 (10)	126 (90)	13 (9,2)	-	1 (0,8)	-
Bhattarai ve Poudel, 2009 ²⁵	Nepal	Yetişkin kadavra	32	2 (6,2)	30 (93,7)	2 (6,2)	-	-	-
Krishnamurthy ve ark., 2007 ²⁶	Hindistan	Yetişkin kadavra	44	7 (15,9)	37 (74,1)	-	-	-	-
Chitra, 2007 ²⁷	Hindistan	Yetişkin kadavra	50	13 (26)	37 (74)	10 (20)	-	3 (6)	-
Loukas ve Aqueelah, 2005 ²⁸	Amerika	Yetişkin kadavra	252	82 (32,5)	159 (63)	45 (17,8)	37 (14,6)	11 (4,3)	-
Choi ve ark., 2002 ²⁹	İngiltere-İspanya	Yetişkin kadavra	276	73 (26,4)	203 (73,5)	53 (19,2)	-	-	-
Venieratos ve Anagnostopoulou, 1998 ³⁰	Yunanistan	Yetişkin kadavra	158	22 (13,9)	136 (86)	19 (12)	-	3 (1,8)	-
Le Minor, 1990 ⁵	Fransa	Yetişkin kadavra	50	13 (26)	37 (74)	13 (26)	-	-	3 (6)

NMC: Nervus musculocutaneus

Loukas ve Aqueelah¹⁴ yaptıkları bir çalışmada, Venieratos ve Anagnostopoulou'un¹³ yaptıkları sınıflandırmayı genişleterek tip IV'ü eklemişlerdir. Tip IV'te n. musculocutaneus, n. medianus'a verdiği bağlantı dalını m. coracobrachialis'i deldikten sonra vermekte idi. Kupsamy ve ark.¹⁵ ise 25 fetusta ve 50 üst ekstremitede yaptıkları çalışmada n. musculocutaneus'un oluşumu ve varyasyonlarını 5'e ayırmışlardır. Çalışmamızda n. musculocutaneus'un oluşum varyasyonları 3 gruba ayrılmıştır. Literatürde, Le Minor'un⁵ yaptığı sınıflandırmada gösterilen Tip V n. musculocutaneus yokluğu olarak da ifade edilmektedir⁴. Çalışmamızda Tip V yokluk olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda rastladığımız varyasyonlar ve literatür ışığında yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Le Minor'un⁵ sınıflandırmasında tip IV olarak ifade edilen varyasyon bizim çalışmamızda tip 3 olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda Le Minor'e⁵ göre olan sınıflandırmada Tip III ve Tip V yoktur. Le Minor'un⁵ yaptığı sınıflandırmada farklı olarak Tip 2, Tip 2A ve Tip 2B olarak genişletilmiştir (Şekil 1). Örneklerimizin %91,1'i (n=93) tip 1, %6,8'i (n=7) tip2A, %1'i (n=1) tip 2B, %1'i (n=1) tip 3 olarak tespit edilmiştir. Nervus musculocutaneus'un varyasyonları hakkında yapılan çalışmalar Tablo I'de kendi yaptığımız sınıflandırmaya göre düzenlenmiştir.

Tablo I incelendiğinde n. musculocutaneus ve n. medianus arasında %6,2-%32,5 oranında bağlantı dalı olduğu belirlenmiştir. İlgili literatür incelendiğinde genel popülasyonda karşılaşılan varyasyonların sıklığını tahmin etmek güçtür. Bu nedenle çalışmamız toplumsal farklar ile ilgili yapılan çalışmalara katkı sağlayacaktır. Bu iki sinir arasındaki bağlantı dalı klinik açıdan oldukça önemlidir. Nervus musculocutaneus'un hasarında n. medianus'tan gelen

dal önkolun flexionuna katkı sağlayabilir¹⁶ veya Beheiry'nin¹⁷ çalışmasında bildirdiği gibi axilla ve kolun proksimalinde oluşan n. medianus hasarında, ön kolun flexionu ve supinasyonunda zayıflığa neden olabilmektedir.

N. medianus'u oluşturacak bazı lifler, önce n. musculocutaneus ile birlikte seyrederek ve daha sonra ayrılarak n. medianus'a katılır. Daha az olarak bu durumun tersi de görülebilir³⁰. Nervus musculocutaneus'un oluşumuna katılan sinir liflerinin medulla spinalis'in hangi segmentlerinden köken aldığı tespit edilememiştir. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Çalışmamızda, fetal dönemdeki n. musculocutaneus'un gelişiminin anlaşılması, oluşumu ve çeşitli seviyelerdeki varyasyonlarının belirlenmesi pediatri, ortopedi, cerrahi bilimler ve fizyoterapi gibi bilim dallarındaki tanı ve tedavilere katkıda bulunacaktır. Ameliyat sonrası komplikasyonları ortadan kaldıracak ve iatrojenik yaralanma risklerini azaltacaktır. Ayrıca çalışmamızın anatomistlere çalışmalarında yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Onay Tarihi: 25.09.2020 Karar No: 277

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bedenlerini kadavra olarak bağışlama yüceliğini göstererek insanlığa ve tıp alanına sağlamış oldukları katkılarından dolayı tüm bağışçılara ve ailelerine teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Pandey SK, Shukla VK. Anatomical variations of the cords of brachial plexus and the median nerve. *Clinical Anatomy*, 2007; 20(2): 150–6. doi: 10.1002/ca.20365, indexed in Pubmed: 16795062.
2. Macchi V, Tiengo C, Porzionato A, et al. Musculocutaneous nerve: histotopographic study and clinical implications. *Clinical Anatomy*, 2007; 20(4): 400–6. doi: 10.1002/ca.20402, indexed in Pubmed: 17022027.
3. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, Wigley C. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology*, 2005; 26(10), 2703.
4. Hunter D D, Dzila M J. The absent musculocutaneous nerve: A systematic review. *Translational Research in Anatomy*, 2021;22, 100092.
5. Le Minor, J. M. A rare variation of the median and musculocutaneous nerves in man. *Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie normales et experimentales*, 1990;73, 33-42.
6. Davidson J. J, Bassett F. H, Nunley J. A. Musculocutaneous nerve entrapment revisited. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 1998;7(3), 250-5.
7. Sunderland S. Nerves and nerve in injuries. Edinburgh, E& S Livingstone Ltd, 1968.
8. Gorbunov N. S, Kober K. V, Kasparov E. V. Anatomical aspects of the use of the thoracodorsal nerve as a donor in musculocutaneous nerve injury. *Kazan medical journal*, 2020;101(6), 820-4.
9. Socolovsky M, Malessy M, Bonilla G, Di Masi G, Conti M. E, Lovaglio A. Phrenic to musculocutaneous nerve transfer for traumatic brachial plexus injuries: analyzing respiratory effects on elbow flexion control. *Journal of neurosurgery*, 2018; 131(1), 165-174.
10. De Mendonça Cardoso M, Gepp R, Lima F. L, Gushiken A. Intercostal to musculocutaneous nerve transfer in patients with complete traumatic brachial plexus injuries: case series. *Acta Neurochirurgica*, 2020;162, 1907-12.
11. Hansasuta A, Tubbs R. S, Grabb P. A. Surgical relationship of the medial pectoral nerve to the musculocutaneous nerve: a cadaveric study. *Neurosurgery*, 2001;48(1), 203-7.
12. Wellons J. C, Tubbs R. S, Pugh J. A, Bradley N. J, Law C. R, Grabb P. A. Medial pectoral nerve to musculocutaneous nerve neurotization for the treatment of persistent birth-related brachial plexus palsy: an 11-year institutional experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2009;3(5), 348-353.
13. Venieratos D, Anagnostopoulou S. Classification of communications between the musculocutaneous and median nerves. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 1998;11(5), 327-31.
14. Loukas M, Aqueelah H. Musculocutaneous and median nerve connections within, proximal and distal to the coracobrachialis muscle. *Folia morphologica*, 2005; 64(2), 101-8.
15. Kupsamy K, Ishwarkumar S, De Gama, B. Z, Pillay P. Classification of the Musculocutaneous Nerve Fetuses. *International Journal of Morphology*, 2021;39(2). *Anat Res*, 2018; 6(4.2), 5853-60.
16. Fazlıoğulları Z, Ulusoy M, Doğan N. Ü, Yılmaz M. T, Karabulut A. K. A formation variation of the median nerve in the arm. *Fırat Tıp Dergisi*, 2011;16(4), 199-201.
17. Beheiry EE. Anatomical variations of the median nerve distribution and communication in the arm. *Folia Morphol* 2004; 63: 313–8.
18. Jain I. Variations of the Musculocutaneous Nerve: A Cadaveric Study. *Acta Scientific Anatomy*, 2022;1(1).
19. Kırık A, Mut S. E, Daneyemez M. K, Seçer H. İ. Anatomical variations of brachial plexus in fetal cadavers. *Türk Neurosurg*, 2018;28(5), 783-91.
20. Hayashi M, Shionoya K, Hayashi S, Hatayama N, Kawata S, Qu N, Itoh M. A novel classification of musculocutaneous nerve variations: The relationship between the communicating branch and transposed innervation of the brachial flexors to the median nerve. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2017;209, 45-50.
21. Leng L, Liu H, Wang, T, Liu, L, Si D. Classifying musculocutaneous nerve variations depending on the origin. *Journal of Neurological Disorders*. 2016
22. Ballesteros L. E, Forero P. L, Buitrago E. R. Communication between the musculocutaneous and median nerves in the arm: an anatomical study and clinical implications. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2015;50, 567-72.
23. Kervancıoğlu P, Orhan M, Kılınc, N. Patterns of motor branching of the musculocutaneous nerve in human fetuses and clinical significance. *Clinical Anatomy*, 2011;24(2), 168-78.
24. Guerri-Guttenberg R. A, Ingolotti M. Classifying musculocutaneous nerve variations. *Clinical Anatomy*, 2009;22(6), 671-83.
25. Uysal I. I, Karabulut A. K, Büyükmumcu M, Dogan N. U, Salbacak A. The course and variations of the branches of the musculocutaneous nerve in human fetuses. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 2009; 22(3), 337-45.
26. Bhattarai C, Poudel P. P. Unusual variation in musculocutaneous nerves in Nepalese. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 2009;7(28), 408-10.
27. Krishnamurthy A, Nayak S. R, Prabhu L. V, Hegde R. P, Surendran S, Kumar M, Pai, M. M. The branching pattern and communications of the musculocutaneous nerve. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 2007;32(5), 560-2.
28. Chitra R. Various types of intercommunications between musculocutaneous and median nerves: An analytical study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2007; 10(2), 100-4.
29. Choi D, Rodríguez-Niedenführ M, Vázquez T, Parkin I, Sañudo J. R. Patterns of connections between the musculocutaneous and median nerves in the axilla and arm. *Clinical Anatomy*, 2002;15(1), 11-17.
30. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006;166-7.

DeneySEL Şizofreni Modelinde Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin Düzeylerinin İncelenmesi

Erkan ERMİŞ¹, Cansu KOÇ¹, Şule MERGEN¹, İbrahim MAKİNECİOĞLU²,
Ayşe Pınar VURAL³, Mehmet CANSEV¹, Gökhan GÖKTALAY¹,
Şafak ERAY ÇAMLI⁴

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

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Fatih Sultan Mehmet Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler ile seyreden kronik bir beyin hastalığıdır. Bilişsel belirtiler hastalığın prodromal döneminden itibaren gözlenebilmektedir. Bu çalışmanın amacı irkilme refleksinin ön uyarıcı inhibisyonu (ÖUAI) ile oluşturulan deneySEL şizofreni modelinde sıçanların bilişsel fonksiyonlarını ve hipokampal presinaptik proteinlerden sinaptofizin düzeylerini araştırmaktır. Çalışmada 30 adet erkek Wistar türü sıçanlar bazal ÖUAI ölçümüne tabi tutulmuş ve bu değerlere göre düşükten yükseğe sıralanmıştır. İlk 10 sıçan "düşük" ve son 10 sıçan "yüksek" inhibisyonlu grup olarak ayrıldıktan sonra 5 gün boyunca Morris Su Tankı (MST) testine tabi tutulmuştur. Testin bitiminde sıçanlar sakrifiye edilerek hipokampus bölgeleri eksize edilmiş ve hipokampal presinaptik proteinlerden sinaptofizin Western Blot yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuçlara göre her iki grubun öğrenme düzeyleri arasında fark bulunmaz iken ve hafıza fonksiyonlarının platform alanından geçme sıklığı ($p<0,05$) ve platform alanında geçirilen süre parametreleri ($p<0,05$) düşük ÖUAI grubundaki sıçanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sinaptofizin düzeyleri de benzer şekilde düşük ÖUAI grubundaki sıçanlarda anlamlı olarak ($p<0,01$) düşük tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları yüksek ÖUAI değerine sahip sıçanlarla kıyaslandığında ÖUAI değerleri düşük olan sıçanların bazı bilişsel fonksiyonlarının ve hipokampal presinaptik proteinlerden sinaptofizin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar aynı zamanda uzun zamandır şizofreni çalışmalarında güvenilir bir yöntem olarak kullanılan ÖUAI testinin insan ve hayvan çalışmalarındaki benzer sonuçlarına vurgu yaparak şizofreni araştırmalarındaki önemini desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon. Endofenotip. Sinaptofizin. Hafıza.

Examination of Cognitive Functions and Hippocampal Synaptophysin Levels in an Experimental Schizophrenia Model

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic brain disease and is clinically characterized by positive, negative and cognitive symptoms. Cognitive symptoms can be observed starting from the prodromal period of the disease. The aim of this study is to investigate the cognitive functions of rats and hippocampal levels of the presynaptic protein synaptophysin in an experimental schizophrenia model created by prepulse-mediated inhibition (PPI) of the startle reflex. In the study, 30 male Wistar type rats were subjected to basal PPI measurements and were ranked from low to high according to these values. After the first 10 rats were divided into the "low" and the last 10 rats into the "high" inhibition group, they were subjected to the Morris Water Maze (MWM) test for 5 days. At the end of the test, the rats were sacrificed, hippocampus regions were excised, and the presynaptic synaptophysin protein was analyzed by Western Blot method. According to the results, while there was no difference between the learning levels of both groups, the frequency of memory functions frequency to cross the platform area ($p<0,05$) and time spent in the platform area ($p<0,05$) parameters were found to be significantly lower in rats in the low PPI group. Synaptophysin levels were similarly found to be significantly ($p<0,01$) lower in rats in the low PPI group. The results of our study show that some cognitive functions and presynaptic protein synaptophysin levels are significantly lower in rats with low PPI values compared to those with high PPI values. These results also supported the importance of the PPI test, which has been used as a reliable method in schizophrenia research for a long time, by emphasizing its comparable outcomes in human and animal studies of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Prepulse Inhibition. Endophenotype. Synaptophysin. Memory.

Geliş Tarihi: 30.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 01.Aralık.2023

Dr. Şafak ERAY ÇAMLI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 18 80
E-posta: drsafakeray@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Erkan ERMİŞ: 0000-0001-5359-3477

Cansu KOÇ: 0000-0002-6097-5585

Hilmiye Şule MERGEN: 0000-0001-7589-2013

İbrahim MAKİNECİOĞLU: 0000-0002-7637-0994

Ayşe Pınar VURAL: 0000-0002-3358-0019

Mehmet CANSEV: 0000-0003-2918-5064

Gökhan GÖKTALAY: 0000-0001-6261-4233

Şafak ERAY ÇAMLI: 0000-0002-4847-7751

Şizofreni beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi neredeyse tüm fonksiyonlarını etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın etiyojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin de katkıda bulunduğu, prenatal dönemde başlayan bir nörogelişimsel psikopatoloji olduğu kabul edilmektedir¹. Şizofreni sıklıkla yaşamın ergenlik döneminden itibaren belirti vermeye başlayan yirmili yaşlardan sonra tüm belirtileri ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalık belirtilerinin ergenlik döneminde başlaması nedeniyle, çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından erken dönemde tanınması ve takipleri önem arz etmektedir. Hastalığın kompleks yapısı ve karmaşık semptomlarla seyretmesi, özellikle beyinde farklı nörotransmitter sistemleri etkilemesi ve bu nörotransmitter sistemler üzerinden geliştirilen ilaçların hastalığın semptomlarını tam olarak iyileştirmemesi, hastalığın karmaşık bir patogenezi olduğunu göstermektedir. Bugün için psikiyatrik hastalıkların çoğunda doğrudan ve tam teşhise yönelik yardımcı laboratuvar ve görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle psikiyatri yazınında, hastalıkların klinik semptomlarını destekler biyobelirteç ve öngörüsül yöntemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar önem kazanmıştır².

Şizofreni pozitif, negatif ve kognitif belirtileri ön planda olan bir hastalıktır. Aslında bu ayrım hem teşhis ve tedavi hem de hastaların takibinde kolaylık sağlaması açısından geliştirilmiştir. Bu ayrım aynı zamanda temel çalışmalar, özellikle deney hayvanlarında hastalığı modellemek açısından da fayda sağlamıştır. Bu modeller ilaç ile indüklemeye (MK801, Apomorfın, Amfetamin vb.), beyinde belirli bölgelerde lezyon oluşturma, genetik mutasyonlar meydana getirme veya hamile sıçanlara lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu yaparak doğan yavrularda nörogelişimsel problemler oluşturma suretiyle şizofreniye benzer semptomlar ortaya çıkarmak şeklinde özetlenebilir. Bu yaklaşımların hemen hemen hepsi şizofrenideki semptom kümesinin bir kısmını modelleyebilmektedir³.

Şizofreniyi daha iyi değerlendirebilmek için ortaya atılan görüşlerden biri şizofreninin aslında tek bir hastalık olmayıp birçok bozukluğu birden barındırması hipotezidir. Bu alt grupların belirlenmesi için endofenotip teoremi ortaya atılarak hastalık için çeşitli endofenotip tanımlanmıştır. Endofenotipler genetik bağlantısı iyi kurulmuş semptomlar ya da fenotiplerdir. Şizofreni için öne sürülmüş endofenotip adaylarından bazıları Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon (ÖUAI), P50 baskılanması, antisakkad hareket ve yönetici işlevlerde (Wisconsin kart sıralama test performansı) bozulmadır^{4,5}.

Bu endofenotiplerden ÖUAI, irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyarın öncesinde verilen daha düşük

şiddette ve kısa sürede bir ön uyarının (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasıdır ve başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta bozulmaktadır⁶. Bu özellikleri sayesinde ÖUAI, şizofreni hastalığının yaygın olarak kabul gören deneysel bir modelini oluşturmakta ve düşük ÖUAI şizofreninin bir biyo-belirteci olarak kabul edilmektedir⁷.

Şizofreninin özellikle erken prodromal dönemde gözlenen, negatif belirtilerle birlikte gelişen bilişsel işlevlerdeki bozulmanın tespit edilmesi psikoz gelişmesi açısından klinisyene önemli bir uyarı niteliği taşımaktadır. Bilişsel işlevler ve öğrenmede birçok nörotransmitter rol oynamakta, farklı yollar üzerinden sinaptik bilgi işleme mekanizmaları aktif olmaktadır. Bilgi işleme mekanizmalarında nörotransmitterler kadar sinaptik proteinler de büyük önem arz etmektedir ve yapılan çalışmalar şizofreni hastalığında sinaptik protein seviyelerinde önemli değişiklikler bulunduğunu göstermektedir. Postmortem çalışmalarda başta hipokampus ve korteks olmak üzere presinaptik sinaptofizin⁸ ve postsinaptik PSD-95⁹ seviyelerinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada düşük ÖUAI değerine sahip farelerin sosyal etkileşimlerinin ve boşluksal hafızalarının yüksek ÖUAI değerine sahip farelere göre anlamlı olarak daha kötü olduğu ve bu farelerin bilişsel bozukluk sergiledikleri gösterilmiştir¹⁰. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, ÖUAI değerlerinin ölçülmesi yoluyla doğal yoldan ÖUAI değerleri bozuk (düşük grup) ve sağlıklı (yüksek grup) olarak ayrılan sıçanlarda Morris Su Tankı (MST) testi ile öğrenme-hafıza fonksiyonları ile birlikte hipokampal sinaptik protein düzeylerinde bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Çalışmada Wistar ırkı, 4-6 haftalık, yaklaşık 150-200 gram ağırlığında, erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilmiştir. Deneysel çalışmalar için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 2019 - 04/04). Sıçanlar dörtlü kafeslerde 12 saatlik karanlık/aydınlık döngüsüne tabi tutulacak şekilde 22±2°C ortam sıcaklığında muhafaza edilmişlerdir.

ÖUAI Ölçümü

ÖUAI ölçümleri önceki çalışmalarımızda bildirdiğimiz şekilde yapılmıştır¹¹. Sıçanlar bazal ÖUAI değerlerinin ölçülmesi için irkilme refleksi ölçüm cihazına (SR-LAB, Startle Response System,

Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin

San Diego Instruments, USA) yerleştirilmiştir. ÖUAİ ölçümü için bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlanmış, deney sırasında sıçanlara geliş güzel bloklar halinde sesli uyarılar (120 dB) ve bazal gürültüye göre +4 dB, +8 dB ve +16 dB olacak şekilde 3 farklı desibelde ön uyarılar (74 dB, 78 dB, 86 dB) verilmiştir. Her iki uyarının arasındaki süre 100 ms olarak ayarlanmıştır. Bazal ÖUAİ ölçümü içerisinde 120 db irkilme ve +4 dB, +8 dB ve +16 dB olacak şekilde 3 farklı desibelde ön uyarıların bulunduğu 10 blok şeklinde ve toplam 35 dakika süresince yapılmış ölçüm sonunda sıçanlar kafeslerine yerleştirilmiştir. ÖUAİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ ÖUAİ} = 100 - [(\text{Ön Uyarı varken irkilme şiddeti}) / (\text{Ön uyarı yokken irkilme şiddeti})] \times 100$$

Bazal Değerlerine Göre Düşük - Yüksek Grupların Belirlenmesi

Otuz adet wistar erkek sıçan yukarıda bahsedildiği şekilde bazal ÖUAİ testine tabi tutulduktan sonra 78 db ön uyarıdaki inhibisyon değerlerine göre düşükten yükseğe sıralanmıştır. Düşük değere sahip 10 sıçan düşük ÖUAİ'lu grubu, yüksek değere sahip 10 sıçan ise yüksek ÖUAİ'lu grubu oluşturmak üzere ayrılmıştır. Orta inhibisyon değerine sahip sıçanlar başka çalışmada kullanılmak üzere bu çalışmadan çıkarılmıştır. Dolayısıyla çalışmamızdaki deneyler toplam 20 adet sıçanda gerçekleştirilmiştir. Bu ayırma yöntemi daha önceki çalışmalarımıza dayanılarak yapılmıştır¹¹.

Morris Su Tankı (MST) Testi

ÖUAİ değerlerine göre düşük ve yüksek olarak ayrılan sıçanlar önceki çalışmalarımızda¹² bildirdiğimiz şekilde MST testine tabi tutulmuştur. Su tankı yaklaşık 150 santimetre çapında 60 santimetre derinliğinde yuvarlak bir havuz olup bütün alanı merkezine dik olacak şekilde konumlandırılmış olan video kamerayla kayıt altına alınmıştır. Tankta musluk suyu kullanılmış olup sıcaklığı 22-24 °C olarak ayarlanmıştır. Deney hayvanının tırmanacağı 10x10 santimetre ebatlarında kaçış platformu, kameranın bağlı olduğu bilgisayar yazılımı (Noldus Ethovision XT 15, Hollanda) ile oluşturulan hayali 4 kadrandan birinin ortasına yüzeyden 1 santimetre aşağıya yerleştirilmiştir. Bilgisayar yazılımının sıçanları takip edebilmesi ve platformun yüzeyden görünmemesi için suyun yüzeyi mercimek büyüklüğünde toksik olmayan polimer malzeme ile kaplanmıştır. Tankın çevresi siyah perdeyle örtülüp, deney hayvanının boşluksal olarak yönünü bulması için her bir yöne çeşitli işaretler yerleştirilmiştir. MST testleri iki aşamada gerçekleştirilmiştir: Birinci aşamada hayvanların 4 gün boyunca suyun altında kalan platformun yerini öğrenmeleri test edilirken (Öğrenme Fazı), ikinci aşamada (5. gün) platform bulunduğu yerden kaldırılarak hayvanların platformun bulunduğu alana vardıkları ve burada geçirdikleri süre (Hafıza Fazı)

test edilmiştir. Öğrenme fazında deney hayvanları her bir kadrandan suya bırakılmış ve platformu bulana kadar geçirdikleri süre kaydedilmiştir. Doksan saniye içinde platformu bulamayan hayvanlar yakalanarak platformun üzerine bırakılmışlar ve burada 30 saniye kalmaları sağlanmıştır. Hafıza fazında ise hedef kadrana girme sıklığı, platform alanını geçme sıklığı, hedef kadranda geçirilen süre, platform alanında geçirilen süre ve toplam yüzme mesafesi kaydedilerek hafıza fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Western Blot Yöntemi ile Sinaptofizin Protein Düzeylerinin Analizi

Presinaptik bölgede lokalize Sinaptofizin proteininin düzeyleri Western Blot yöntemi ile analiz edilmiştir¹³. Bu amaçla MST testinin tamamlanmasını takip eden gün sıçanlar Sevofluran (%5) anestezisi altında dekapite edilerek beyinleri çıkarılmış ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkili beyin bölgesi olan hipokampus eksize edilmiştir. Takiben hipokampus dokuları soğuk fosfatlı salin (phosphate buffered saline; PBS; pH 7.4) içinde homojenize edilerek elde edilen homojenattan total protein tayini yapılmıştır. Eşit protein miktarına sahip homojenatlar poliakrilamid jel elektroforezine uygulanarak protein bantlarının jel üzerinde ayrışması ve takiben polivinilen diflorid (PVDF) membranlara aktarılması sağlanmıştır. Membranlar gece boyunca primer (rabbit anti-synaptophysin) antikolarıyla inkübe edilmişler ve ertesi gün yıkandıktan sonra primerlere uygun sekonder antikolarla 1 saat boyunca muamele edilmişlerdir. İnkübasyonun sonunda membranların üzerine kemiluminesans solüsyonu dökülerek membranların üzerindeki protein bantları dijital bir tarayıcıda (C-Digit Western Blot Scanner, LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, ABD) okutulmuş ve ilgililenen proteinlerin optik dansiteleri sayısal değere dönüştürülmüştür. Takiben yıkanan membranlarda yapısal bir protein olan beta-aktin (house-keeping protein) tayini yapılması suretiyle sonuçlar sinaptofizin'in beta-aktin'e orantılanmasıyla yarı-kantitatif olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için açık kaynak JASP programı 0.18.1 versiyonu kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. Düşük ve yüksek grubun üç ön uyarıdaki (74 dB, 78 dB, 86 dB) ÖUAİ verilerinin karşılaştırmaları İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizini takiben *post-hoc* Holm-Sidak testi ile değerlendirilmiştir. Morris su tankı testinde birden fazla zaman aralığındaki karşılaştırmalar için İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizini takiben *post-hoc* Tukey testi ile yapılmıştır. Western Blot ve hafıza testlerinde tek zaman aralığında elde edilen verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları *student's t* testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

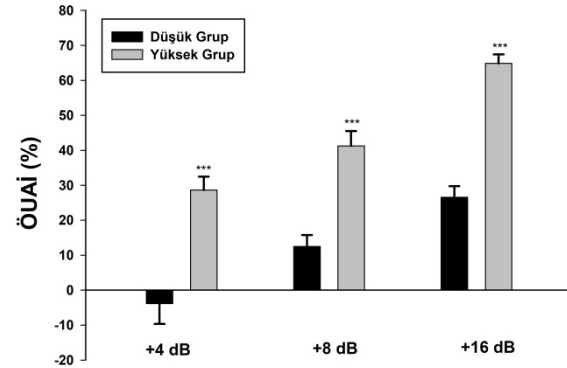
Bazal ÖUAI Değerlerine Düşük ve Yüksek Grupların Oluşturulması

Çalışmanın ilk aşamasında, önceki çalışmalarda gösterildiği gibi düşük ve yüksek gruplara atanan hayvanlar arasında ÖUAI değerleri açısından anlamlı fark olup olmadığını test edildi. ÖUAI değerleri düşük grupta +4 dB için $-3,8 \pm 5,8$; +8 dB için $12,5 \pm 3,2$; +16 dB için $26,5 \pm 3,1$ iken yüksek grupta +4 dB için $28,6 \pm 3,8$; +8 dB için $41,2 \pm 4,2$; +16 dB için $64,8 \pm 2,5$ olarak bulundu. İki Yönlü Tekrarlı Ölçümler Varyans analizi sıçanların bazal ÖUAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterdi (grup etkisi: $F[1,18] = 53,6$; $p < 0,001$; Şekil 1). Post-hoc testler, yüksek ve düşük grupların her üç ön uyarı seviyesinde de istatistiksel anlamlılığa sahip olduğunu ortaya çıkardı ($p < 0,001$). Bu veriler gruplama stratejimizin başarılı olduğunu gösterdi.

MST Testi ile Öğrenme ve Hafıza Parametrelerinin İncelenmesi

Çalışmanın ikinci kısmında sıçanlar MST testine tabi tutuldu. Öğrenme fazının 1, 2, 3 ve 4. günlerinde platformu bulma süresi düşük inhibisyonlu grupta sırasıyla ortalama $51,96 \pm 6,2$ sn, $35,6 \pm 4,6$ sn, $20,3 \pm 4,1$ sn ve $29,12 \pm 7,9$ sn olarak kaydedilirken yüksek inhibisyonlu grupta ise sırasıyla ortalama $47,88 \pm 4,6$ sn, $26,04 \pm 3,4$ sn, $19,93 \pm 3,9$ sn ve $12,97 \pm 1,9$ sn olarak kaydedildi. İki yönlü tekrarlayan varyans analizi ile yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre öğrenme fazında platformu bulma süresi bakımından

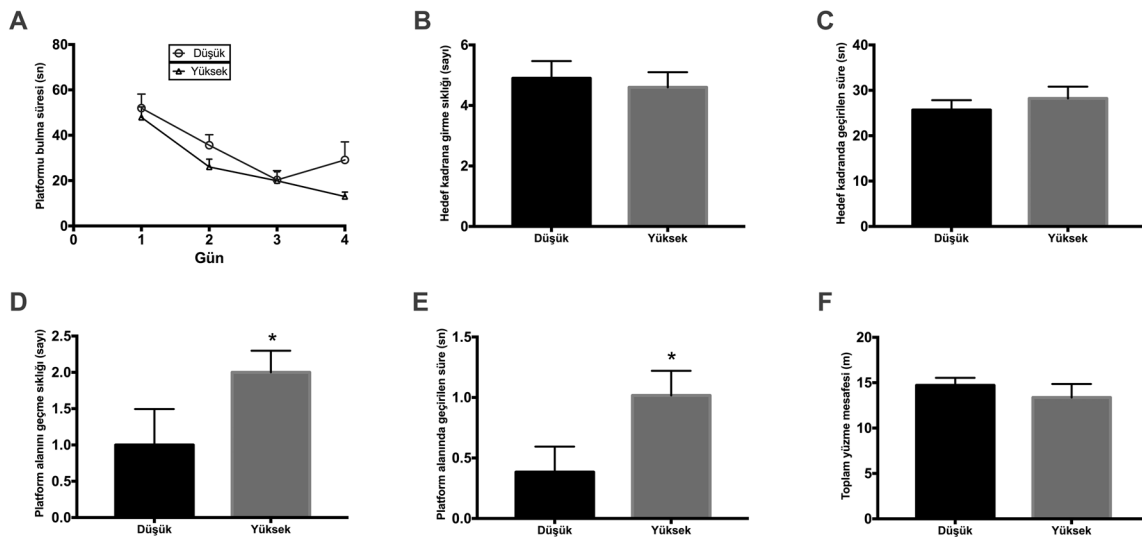
düşük inhibisyonlu grup ile yüksek inhibisyonlu grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($F[1,18]=2,336$, $p=0,161$; Şekil 2A).



Şekil 1.

Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon değerlerine göre sıçanların yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılması. Her iki grupta ÖUAI değerleri bazal ses değerine göre (70 dB) +4 dB, +8 dB ve +16 dB'de test edilmiştir. *** $p < 0,001$ düşük ve yüksek grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. ÖUAI=Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon.

Öğrenme fazını takiben 5. gün hafıza fazı ölçümleri gerçekleştirildi. Sonuçlara göre düşük inhibisyonlu grup ile yüksek inhibisyonlu grup arasında hedef kadrana girme sıklığı (sırasıyla $4,9 \pm 0,5$ ve $4,6 \pm 0,4$; Şekil 2B) ve hedef kadranda geçirilen süre (sırasıyla $25,6 \pm 2,1$ ve $28,1 \pm 2,4$; Şekil 2C) bakımından



Şekil 2.

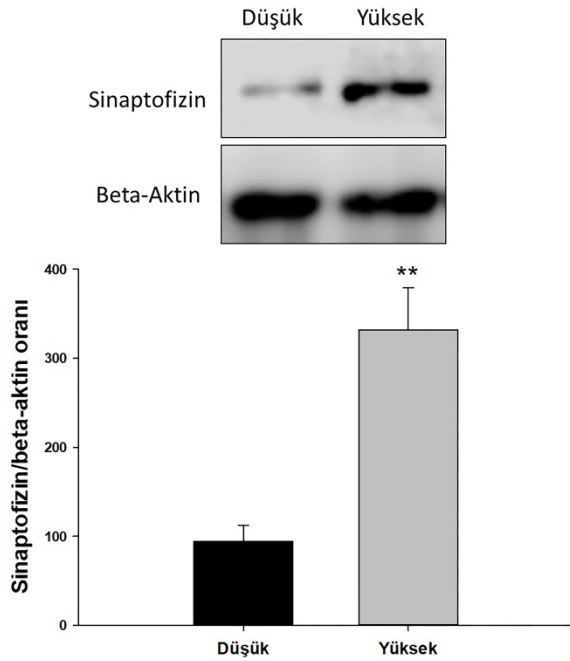
Sıçanların öğrenme (A) ve hafıza (B-F) fonksiyonlarının Morris Su Tankı testi ile incelenmesi. Platform bulma süresi (A), hedef kadrana girme sıklığı (B), hedef kadranda geçirilen süre (C), platform alanını geçme sıklığı (D), platform alanında geçirilen süre (E) ve toplam yüzme mesafesi (F) analiz edildi. * $p < 0,05$ düşük ve yüksek grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin

anlamli bir fark bulunamadı. Ancak platform alanını geçme sıklığı (sırasıyla $1 \pm 0,4$ ve $2 \pm 0,2$; Şekil 2D) ve platform alanında geçirilen süre (sırasıyla $0,38 \pm 0,2$ ve $1,01 \pm 0,1$; Şekil 2E) düşük inhibisyonlu grupta yüksek inhibisyonlu gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Her iki grupta toplam yüzme mesafesinin birbirine çok yakın olması (sırasıyla $14,7 \pm 0,7$ ve $13,3 \pm 1,4$) gruplar arasında motor kuvvet bakımından herhangi bir fark olmadığını gösterdi (Şekil 2F).

Hipokampal Sinaptofizin Düzeyleri

Çalışmanın son ve üçüncü kısmında MST testini takiben sıçanların hipokampus bölgesi çıkarılarak sinaptofizin ve beta-aktin düzeyleri protein düzeyleri Western Blot yöntemi ile ölçüldü. Şekil 3'te görüldüğü üzere düşük grupta sinaptofizin/aktin oranı $94,1 \pm 18,1$ iken yüksek grupta $331,4 \pm 48$ olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,01$).



Şekil 3.

Düşük ve yüksek grupta hipokampal sinaptofizin düzeyleri. $**p < 0,01$ düşük ve yüksek grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız bazal ÖUAİ değerlerine göre düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu olarak ayrılan ve Morris su tankı testine tabi tutulan sıçanların hafıza fonksiyonlarının anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir. Özellikle şizofrenideki ÖUAİ bozukluğunu temsil eden düşük grubun hafıza fonksiyonları yüksek gruba göre düşük bulunurken öğrenme düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik

bulunmamıştır. Çalışmanın daha sonraki bölümünden elde edilen veriler sıçanların hipokampus bölgesindeki presinaptik proteinlerden sinaptofizin düzeylerinin düşük inhibisyonlu grupta daha düşük olduğunu göstermiştir. Bulgularımız genetik ve ilaç tedavisi müdahalesi olmadan heterojen sıçanlarda grup taraması yöntemi ile düşük - yüksek ÖUAİ olarak gruplandırılmış deneysel şizofreni modelinde gösterilmiş ilk verilerdir.

Şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerin ön planda olduğu karmaşık bir beyin hastalığıdır. Hastalığın pozitif ve negatif belirtileri genellikle antipsikotik ajanlarla tedavi edilebilirken bilişsel belirtiler için henüz onaylanmış ve kesin olarak ispatlanmış bir tedavi bulunmaması şizofreni hastalarının günlük işlevlerini yerine getirebilmesi açısından sorun oluşturmaktadır. Literatüre bakıldığında deney hayvanları üzerinde yapılan bazı çalışmaların şizofreni hastalarında bilişsel performanstaki spesifik bozulmalarla ÖUAİ arasında ilişkili olduğunu öne sürdüğü görülmektedir¹⁰. Aynı şekilde sağlıklı insanlar ve şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmalar yüksek ÖUAİ değerlerine sahip bireylerin strateji oluşturma, planlama verimliliği gibi üstün yürütücü bilişsel işlevleri daha iyi gerçekleştirebildiğini gösterirken düşük ÖUAİ sahip bireylerin dikkat ile ilgili testlerde daha düşük derecelerde olduğunu göstermiştir¹⁴⁻¹⁶. Oliveras ve arkadaşları¹⁷, genetik olarak oluşturulmuş, düşük ve yüksek kaçınma davranışı gösteren sıçanlar ile yaptıkları bir çalışmada kaçınma davranışını yüksek oranda gösteren sıçanların ÖUAİ değerlerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada düşük ve yüksek ÖUAİ değerlerine göre sıçanlar ayrılmış ve su tankı testine tabi tutulmuştur. Uzaysal çalışma hafızası açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Düşük inhibisyona sahip grupta uzaysal çalışma hafızası daha kötüdür. Bizim çalışmamızda da platform alanını geçme sıklığı ve platform alanında geçirilen süre düşük inhibisyonlu grupta yüksek inhibisyonlu gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bulgularımız yukarıdaki çalışma ile paralellik göstermekle birlikte mevcut çalışmamızın bahsedilen çalışmadan en önemli farkı genetik olarak oluşturulmuş bir ırkta değil ilaç ya da genetik herhangi bir müdahalede bulunulmamış olan Wistar Albino ırkı sıçanlarda yapılmış olmasıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli veri ise ÖUAİ değerleri ve hafıza fonksiyonları düşük bulunan gruptaki hipokampal sinaptofizin seviyelerinin de dramatik olarak düşük bulunmasıdır. Varty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma¹⁸ sosyal izolasyon ile ÖUAİ değerleri bozulmuş sıçanların hipokampus bölgesindeki sinaptofizin seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Deney hayvanları üzerinden elde edilen bu veri çalışmamızı güçlü şekilde destekler niteliktedir. İlginç olarak Varty ve arkadaşlarının¹⁸

yaptığı çalışmada ÖUAİ seviyelerindeki düşüklük ile sinaptofizin seviyelerindeki düşüklük arasında orantısal paralellik mevcut olup çalışmamızın sonuçlarıyla da uyumludur. Sinaptofizin sinaptik veziküler bir protein olup dağılımı ve yoğunluğu nedeni ile sinaptik belirteç olarak kullanılabilir. İlk olarak Eastwood ve arkadaşlarının¹⁹ şizofreni hastalarının *post mortem* hipokampus bölgesinden elde edilen dokularda sinaptofizin düzeylerinin düşük bulunduğunu göstermelerinin arkasından Glantz ve Lewis²⁰ şizofreni açısından önemli bir bölge olan prefrontal korteks bölgesinde sinaptofizin seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Takip eden araştırmalar ile şizofreni hastalığında dorsolateral prefrontal korteks, temporal lobda sinaptofizin, sinapsin II, GAP-43, SNAP-25, Cdc42 ve Duo gibi sinaptik yapı veya fonksiyonda yer alan gen ve proteinlerin ekspresyonunun değiştiği gözlemlenmiştir²⁰⁻²⁹. Yıllar süren uzun araştırmalar ve deneyimler sayesinde şizofreniyi dopamin, glutamat ve serotonin reseptör yollarındaki düzensizliklere bağlayan çeşitli modeller/hipotezler geliştirilmiştir. Şizofreninin patofizyolojisi için kapsamlı olarak incelenen bu yolların önemli bir bölümü presinaptik nörotransmitter salınım mekanizması ile ilgilidir. Bu moleküler olaylar dizisi vezikül alımını, kenetlenmesini, membran füzyonunu ve geri dönüşümünü içeren sinaptik nörotransmisyonu yol açmaktadır. Birikmiş kanıtlar, şizofrenide rol oynayan önemli beyin bölgelerindeki farklı nörotransmitterler aracılığıyla sinaps sonrası sinyal iletimini etkileyen düzensizliğin son derece önemli olduğunu göstermektedir³⁰. Presinaptik terminallerdeki bu düzensizlik, piramidal, orta dikenli ve internöronlar dâhil olmak üzere farklı nöronların postsinaptik terminalleri üzerinde önemli etkiye neden olabilir ve hastalıkta bildirilen hem dopamin hem de glutamat eksensli patolojilerin altında yatan neden olabilir³¹⁻³³.

Sonuç olarak çalışmamız düşük ÖUAİ düzeylerinin presinaptik sinaptofizin düzeyleri ile ilişkili olabileceğini, sinaptofizinin önemli bir presinaptik veziküler protein olması nedeni ile başta nörotransmitter salınımı ve postsinaptik iletide düzensizliğe neden olabileceğini düşündürmektedir. Düşük ÖUAİ sahip hayvanlarda görülen bilişsel fonksiyon bozukluğu hipokampus bölgesindeki sinaptofizin seviyelerinin düşüklüğü ile uyumlu olup presinaptik dengesizliği ortaya koyan nörotransmitter salınımı konusunda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması şizofrenide gözlemlenen bilişsel bozukluğu aydınlatmak adına önem arz etmektedir. Bulgularımız ayrıca çalışmada kullanılan deneysel şizofreni modeli olan düşük-yüksek ÖUAİ modelinin şizofreni patolojisine oldukça yakın patolojileri yansıttığını ve güvenilir bir hayvan modeli olduğunu göstermektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Onay Tarihi: 03.04.2019
Karar No: 2019 - 04 / 04

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.P.V.,M.C.,G.G.,Ş.E.Ç.; Veri toplama ve işleme: E.E.,C.K.,Ş.M.,İ.M.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.C.,G.G. E.E.,C.K.,Ş.M.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.E.,C.K.,Ş.M., İ.M., A.P.V., M.C.,G.G., Ş.E.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar KUAP(T)-2020/1 nolu proje kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: A review. *Am Fam Physician*. 2007;75(12).
- Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley PF. Biomarkers in schizophrenia: A brief conceptual consideration. *Dis Markers*. 2013;35(1):3-9. doi:10.1155/2013/510402
- Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1162-1194. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x
- Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: A selective review. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):24-37. doi:10.1016/j.schres.2009.01.016
- Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes, Brain Behav*. 2006;5(2):113-119. doi:10.1111/j.1601-183X.2005.00186.x
- Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E, et al. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;47(7):662-669. doi:10.1016/S0006-3223(99)00148-1
- Mena A, Ruiz-Salas JC, Puentes A, Dorado I, Ruiz-Veguilla M, De la Casa LG. Reduced prepulse inhibition as a biomarker of schizophrenia. *Front Behav Neurosci*. 2016;10(OCT). doi:10.3389/fnbeh.2016.00202
- Osimo EF, Beck K, Reis Marques T, Howes OD. Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):549-561. doi:10.1038/s41380-018-0041-5
- Catts VS, Derminio DS, Hahn CG, Weickert CS. Postsynaptic density levels of the NMDA receptor NR1 subunit and PSD-95 protein in prefrontal cortex from people with schizophrenia. *npj Schizophr*. 2015;1(1). doi:10.1038/npjischz.2015.37
- Sampedro-Viana D, Cañete T, Mourelo L, et al. Low prepulse inhibition predicts lower social interaction, impaired spatial working memory, reference memory and cognitive flexibility in genetically heterogeneous rats. *Physiol Behav*. 2023;271(May):114355. doi:10.1016/j.physbeh.2023.114355
- Oral S, Göktalay G. Prepulse inhibition based grouping of rats and assessing differences in response to pharmacological agents. *Neurosci Lett*. 2021;755. doi:10.1016/j.neulet.2021.135913
- Goren B, Cakir A, Ocalan B, et al. Long-term cognitive effects of uridine treatment in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Res*. 2017;1659:81-87. doi:10.1016/j.brainres.2017.01.026
- Cansev M, Minbay Z, Goren B, et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurosci Lett*. 2013;542. doi:10.1016/j.neulet.2013.02.035

Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin

14. Csomor PA, Yee BK, Feldon J, Theodoridou A, Studerus E, Vollenweider FX. Impaired prepulse inhibition and prepulse-elicited reactivity but intact reflex circuit excitability in unmedicated schizophrenia patients: A comparison with healthy subjects and medicated schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2009;35(1):244-255. doi:10.1093/schbul/sbm146
15. Hagan JJ, Jones DNC. Predicting drug efficacy for cognitive deficits in schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin.* Vol 31. ; 2005:830-853. doi:10.1093/schbul/sbi058
16. Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K, Frangou S. Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia.* 2006;44(12):2494-2499. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.001
17. Oliveras I, Río-Álamos C, Cañete T, et al. Prepulse inhibition predicts spatial working memory performance in the inbred Roman high- and low-avoidance rats and in genetically heterogeneous NIH-HS rats: Relevance for studying pre-attentive and cognitive anomalies in schizophrenia. *Front Behav Neurosci.* 2015;9(AUGUST). doi:10.3389/fnbeh.2015.00213
18. Varty GB, Marsden CA, Higgins GA. Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition-impaired isolation-reared rats. *Brain Res.* 1999;824(2):197-203. doi:10.1016/S0006-8993(99)01173-7
19. Eastwood SL, Burnet PWJ, Harrison PJ. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. *Neuroscience.* 1995;66(2):309-319. doi:10.1016/0306-4522(94)00586-T
20. Glantz LA, Lewis DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(10):943-952. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830220065010
21. Eastwood SL, Cairns NJ, Harrison PJ. Synaptophysin gene expression in schizophrenia: Investigation of synaptic pathology in the cerebral cortex. *Br J Psychiatry.* 2000;176(MAR.):236-242. doi:10.1192/bjp.176.3.236
22. Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA. Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006;11(6):557-566. doi:10.1038/sj.mp.4001792
23. Ide M, Lewis DA. Altered Cortical CDC42 Signaling Pathways in Schizophrenia: Implications for Dendritic Spine Deficits. *Biol Psychiatry.* 2010;68(1):25-32. doi:10.1016/j.biopsych.2010.02.016
24. Karson CN, Mrak RE, Schluterman KO, Sturmer WQ, Sheng JG, Griffin WST. Alterations in synaptic proteins and their encoding mRNAs in prefrontal cortex in schizophrenia: A possible neurochemical basis for "hypofrontality." *Mol Psychiatry.* 1999;4(1):39-45. doi:10.1038/sj.mp.4000459
25. Sawada K, Young CE, Barr AM, et al. Altered immunoreactivity of complexin protein in prefrontal cortex in severe mental illness. *Mol Psychiatry.* 2002;7(5):484-492. doi:10.1038/sj.mp.4000978
26. Tan ML, Dyck BA, Gabriele J, et al. Synapsin II gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of brain specimens from patients with schizophrenia and bipolar disorder: Effect of lifetime intake of antipsychotic drugs. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(1):63-69. doi:10.1038/tpj.2013.6
27. Thompson PM, Sower AC, Perrone-Bizzozero NI. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;43(4):239-243. doi:10.1016/S0006-3223(97)00204-7
28. Varea E, Guirado R, Gilabert-Juan J, et al. Expression of PSA-NCAM and synaptic proteins in the amygdala of psychiatric disorder patients. *J Psychiatr Res.* 2012;46(2):189-197. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.10.011
29. Webster MJ, Shannon Weickert C, Herman MM, Hyde TM, Kleinman JE. Synaptophysin and GAP-43 mRNA levels in the hippocampus of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):89-98. doi:10.1016/S0920-9964(00)00052-9
30. Egbujo CN, Sinclair D, Hahn CG. Dysregulations of Synaptic Vesicle Trafficking in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(8). doi:10.1007/s11920-016-0710-5
31. Anzalone A, Lizardi-Ortiz JE, Ramos M, et al. Dual control of dopamine synthesis and release by presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *J Neurosci.* 2012;32(26):9023-9024. doi:10.1523/JNEUROSCI.0918-12.2012
32. Antonucci F, Corradini I, Morini R, et al. Reduced SNAP-25 alters short-term plasticity at developing glutamatergic synapses. *EMBO Rep.* 2013;14(7):645-651. doi:10.1038/embor.2013.75
33. Brunelin J, Fecteau S, Suaud-Chagny M-F. Abnormal Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia. *Curr Med Chem.* 2013;20(3):397-404. doi:10.2174/0929867311320030011

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İskemik İnme ve Diyabeti Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Ayşen AKKURT KOCAELİ¹, Yasemin DİNÇ²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

İskemik inme, dünya çapında sakatlık ve mortalitenin yaygın nedenlerinden biridir ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır. Tip 2 diyabet, akut iskemik inme için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Diyabetin iskemik inme sonrası mortalite ve kötü klinik sonuçla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Diyabet ve iskemik inme halk sağlığı sorunlarıdır. Bu çalışmanın amacı toplumumuzdaki diyabetli akut iskemik inme hastalarının demografik klinik ve radyolojik özelliklerini belirlemek ve diyabetli hastalarda iskemik inme rekürrensini etkileyen faktörleri belirlemektir. Bu çalışmada 2019-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünde iskemik inme tanısı alan 862 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri kaydedildi. Diyabetik olan ve olmayan hastaların iskemik inme rekürrensine etki eden faktörler sorgulandı. Bu çalışmada diyabetli akut iskemik inme hastalarında koroner arter hastalığı ($p<0.01$), hipertansiyon ($p<0.01$) gibi risk faktörlerinin daha sık görüldüğü, diyabeti olan iskemik inme hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha sık iskemik inme rekürrensi ($p=0.003$) görüldüğü belirlendi. Diyabetli iskemik inme hastalarında iskemik inme rekürrensisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında, iskemik inme rekürrensisi ile internal karotid arterde semptomatik aterosklerotik stenoz ($p=0.002$), anterior sirkülasyon inmesi ($p<0.01$), büyük damar aterosklerozuna bağlı iskemik inme ($p=0.029$) ve kötü klinik sonuç ($p=0.016$) arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. Diyabetli hastalarda glisemik kontrolün prognoza ve iskemik inme rekürrensine etkisi belirlenmedi. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün inme rekürrensisi ile ilişkisini belirlemek için çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet. İskemik inme. Glisemik kontrol. Hba1C. Aterosklerotik damar hastalığı.

Evaluation of Demographic, Clinical, and Radiological Characteristics of Patients with Diabetes in Ischemic Stroke Patients

ABSTRACT

Ischemic stroke is a common cause of disability and mortality worldwide, and its incidence is increasing in developing countries. Type 2 diabetes is a well-established risk factor for acute ischemic stroke. Diabetes is predicted to be associated with mortality and poor clinical outcomes after ischemic stroke. Diabetes and ischemic stroke are public health problems. This study aims to determine the demographic, clinical, and radiological characteristics of acute ischemic stroke patients with diabetes in our society and to determine the factors affecting ischemic stroke recurrence in patients with diabetes. This study evaluated 862 patients diagnosed with ischemic stroke in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Neurology between 2019 and 2021. Demographic, clinical, and radiological characteristics of the patients were recorded. Factors affecting ischemic stroke recurrence in diabetic and non-diabetic patients were questioned. In this study, risk factors such as coronary artery disease ($p<0.01$) and hypertension ($p<0.01$) were observed more frequently in acute ischemic stroke patients with diabetes, and ischemic stroke patients with diabetes had ischemic stroke recurrence ($p=0.003$) more often than those without diabetes. Variables associated with ischemic stroke recurrence in ischemic stroke patients with diabetes are; symptomatic atherosclerotic stenosis in the internal carotid artery ($p=0.002$), anterior circulation stroke ($p<0.01$), ischemic stroke due to extensive vessel atherosclerosis ($p=0.029$), and poor clinical outcome ($p=0.016$). The effect of glycemic control on prognosis and ischemic stroke recurrence in patients with diabetes could not be determined. We recommend that multicenter prospective studies be conducted to determine the relationship between glycemic control and stroke recurrence in diabetic patients.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. Ischemic stroke. Glycemic control. Hba1C. Atherosclerotic vascular disease.

Geliş Tarihi: 01.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 01.Aralık.2023

Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ
Bursa Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,
Posta Kodu: 16110.
Bursa
Tel: 0533 261 71 20
E-posta: aysenakkurt@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşen AKKURT KOCAELİ: 0000-0001-7604-0605

Yasemin DİNÇ: 0000-0003-0342-5939

İskemik inme, gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı giderek artan, dünya çapında sakatlık ve ölümlerin yaygın nedenlerinden biridir¹⁻². İskemik inme için değiştirilebilir başlıca risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve diyabet yer almaktadır³⁻⁵. Diyabet, sosyo-ekonomik açıdan ciddi bir küresel yük oluşturan hem dünyada hem de ülkemizde prevalansı artan önemli halk sağlığı sorunlarından biridir⁶. Serebrovasküler hastalıklar,

diyabetin sık görülen makrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet, hiperglisemi, hiperglisemi kontrolü ile inmenin klinik seyri arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir⁷. Bu da diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

2010 yılında dünya çapında yaklaşık 285 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının 2030 yılında 439 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu küresel artış, düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabet hastalarında %69'luk, gelişmiş ülkelerde ise %20'lik bir artışı içermektedir. Tip 2 diyabet prevalansındaki bu artış muhtemelen obezite prevalansındaki artışla ilişkili olabilir⁸.

İskemik inme diyabetli hastalarda diyabetli olmayanlara oranla 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabetik hastalarda ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabetik hastalarda iskemik inme rekürrensi de siktir⁸⁻¹⁰. Diyabetin iskemik inme sonrası mortalite ve kötü klinik sonuçla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir¹⁰.

Bu çalışmanın amacı toplumumuzdaki diyabet tanısı olan iskemik inme hastalarının demografik, klinik ve radyolojik özelliklerini belirlemek ve bu hastalarda iskemik inme rekürrensine etki eden faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 01.01.2019 ile 01.01.2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği tarafından iskemik inme tanısı konulan 862 hasta retrospektif olarak taranarak dahil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan 26 Eylül 2023 tarih, 2023-8123 sayılı yazı ile onay alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri; hastanın akut iskemik inme tanısı alması, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekilmesi, ekokardiyografi yapılması ve taburcu olduktan sonra 1 yıl süreyle nöroloji polikliniğimizde takip edilmesi idi. Araştırmanın dışlanma kriterleri; iskemik inme etiyojisi belirlenmesi için tetkiklerin tamamlanamaması ve hastanın nöroloji poliklinik takibinden çıkması idi. Tüm hastalar acil serviste bir nöroloji uzmanı tarafından muayene edildi ve nörogörüntülemeyi takiben iskemik inme tanısı aldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH), atriyal fibrilasyon (AF), kalp kapak hastalığı, karaciğer veya böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı, diyabet varlığı gibi veriler kaydedildi. Tüm hastaların akut iskemik inme anındaki acil serviste ölçülen serum glukoz (referans aralığı 100-130 mg/dL), hemoglobin değerleri (referans aralığı 11,6-14,5 g/dL) ve serum kreatin (referans aralığı 0,50-0,90 mg/dL) ölçüldü ve açlık anında glikolize hemoglobin (HbA1C), (referans aralığı 4-6%), düşük dansiteli lipoprotein (LDL),

(referans aralığı 0-130 mg/dL) ölçüldü ve kaydedildi. HbA1C, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi (Adams HA-8180V); glukoz, heksokinaz UV yöntemiyle; LDL, kalorimetrik yöntem (Cobas c702, Roche Diagnostics Corporation, Sisli, Türkiye) ve hemoglobin, siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak ölçüldü. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Birliği'nin diyabet tanı kriterlerine göre konuldu¹¹. İnme etiyojisini belirlemek amacıyla tüm hastalara kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin-boyun BT anjiyografi, elektrokardiyogram, ekokardiyogram ve 24 saatlik ritm holter tetkikleri yapıldı. Hastaların inme etiyojisi bir inme nöroloğu tarafından TOAST inme sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı¹².

Anterior sirkülasyon, internal karotid arter (ICA), medial serebral arter ve anterior serebral arter olarak tanımlandı. Posterior sirkülasyon her iki vertebral arter, baziller arter ve dalları olarak tanımlandı^{13, 14}. Hastalar inme kılavuzlarına göre tedavi edildi ve uygun tıbbi tedaviler başlandı. Klinik sonuçlar inmeden 3 ay sonra değerlendirildi. Hastaların klinik sonuçları modifiye Rankin skalası skoru (mRS) kullanılarak belirlendi (mRS 0-2 iyi klinik sonlanım, 3-6 kötü klinik sonlanım)¹⁵. İskemik inme hastalarının demografik, klinik ve radyolojik özellikleri diyabeti olan ve olmayan hastalar karşılaştırılarak belirlendi.

İstatistiksel analiz:

Hastaların radyolojik, demografik ve klinik verileri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz, IBM SPSS İstatistik 25.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, New York) kullanılarak yapıldı. Veri normalliğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi, histogram ve Q-Q grafiği uygulandı. Normallik, ortalamalar ve standart sapmalar veya medyanlar (%25-%75 çeyrekler) tanımlandıktan sonra sürekli değişkenlere tabi tutuldular. Frekanslar ve yüzdeler kategorik değişkenler olarak kabul edildi. Varyans homojenliğini belirlemek için Levene testi uygulandı. sürekli değişkenler açısından gruplar arasındaki farkları analiz etmek için 2 taraflı bağımsız örnek t testi veya 2 taraflı Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından grup arasındaki farkları analiz etmek için (2×2) veya (r×c) tabloları için Fisher exact, Pearson ki-kare ve continuity correction testi kullanıldı. Diyabetik iskemik inme hastalarında iskemik inme rekürrensi risk faktörlerini belirlemek amacıyla binary logistik regresyon regresyon analizi uygulandı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya 2019-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda iskemik inme tanısıyla takip edilen 862

İskemik İnmeli Diyabet Hastaları

hastayı dahil ettik. Hastaların 333'ü (%38,63) kadın, 529'u (%61,37) erkekti. Hastaların risk faktörleri değerlendirildiğinde 661 (%76,68) hastada hipertansiyon, 361 (%41,87) hastada diyabet, 368 (%42,69) hastada sigara içiciliği, 225 (%26,10) hastada AF, 129 (%14,96) hastada kalp yetmezliği ve 218 (%25,29) hastada KAH vardı. İskemik inme hastalarının inme etiyojileri bir inme nöroloğu tarafından değerlendirildi; 342 (%39,6) hastada büyük damar aterosklerozuna bağlı iskemik inme, 230 (%26,8) hastada kardiyoembolizme bağlı iskemik inme, 146 (%16,9) hastada küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme, 31 (%3,6) hastada diğer nedenlere bağlı iskemik inme, 113 (%13,1) hastada ise nedeni bilinmeyen iskemik inme olduğu belirlendi. Hastaların 210'ünde (%24,36) kötü klinik sonlanımı mevcut iken, 652 (%75,64) hastada iyi klinik sonlanım mevcuttu. Diyabeti olan ve olmayan hastaların iskemik inme hastalarının demografik, klinik ve radyolojik özellikleri karşılaştırıldığında, cinsiyet (p=0,019), hipertansiyon varlığı (p<0,001), KAH varlığı (p<0,001), AF varlığı (p=0,031), sigara kullanımı (<0,001), büyük arter aterosklerozuna bağlı iskemik inme (p<0,001), kardiyoembolizme bağlı iskemik inme (p<0,001), küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme (p<0,001) ve iskemik inme rekürrensi (p=0,003) ile anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. Yaş, nedeni bilinmeyen iskemik inme ve klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05), (Tablo I).

Tablo I: Diyabeti olan ve olmayan akut iskemik inme hastalarının demografik, radyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	Diyabet tanılı akut iskemik inme hastaları n= 361	Diyabet tanılı olmayan akut iskemik inme hastaları n=501	p değeri
Yaş* (ortalama±SS)	66.46±8.84	64.36±13.68	ns
Cinsiyet** (erkek cinsiyet)	205(%56.78)	324(%64.67)	0.019
Hipertansiyon**	329(%91.13)	332(%66.26)	<0.001
Koroner arter hastalığı**	114(%31.57)	104(%20.75)	<0.001
Konjestif kalp yetmezliği**	59(%16.34)	70(%13.97)	ns
Atrial fibrilasyon**	79(%21.88)	146(%29.14)	0.031
Sigara içiciliği**	191(%52.90)	177(%35.32)	<0.001
TOAST inme etyolojisi			
Büyük damar hastalığına bağlı iskemik inme**	169(%46.81)	173(%34.53)	<0.001
Kardiyoembolizme bağlı iskemik inme**	74(%20.49)	156(%31.13)	<0.001
Küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme**	73(%20.22)	73(%14.57)	0.029
Diğer nedenlere bağlı iskemik inme**	6(%1.66)	25(%4.99)	0.016
Nedeni bilinmeyen iskemik inme**	39(%10.88)	74(%14.77)	ns
İnme rekürrensi**	76(%21.05)	67(%13.37)	0.003
Kötü klinik sonlanım**	92(%25.48)	118(%23.55)	ns

Önemli değişkenler kalın harflerle gösterilmiştir. *Mann Whitney U testi, **Pearson ki-kare testi/süreklilik düzeltme testi/Fisher Exact testi, SS: Standart sapma, ns: nonsignificant

Tablo II: İnme rekürrensi olan veya olmayan diyabetik akut iskemik inme hastalarının demografik, radyolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	İskemik inme rekürrensi olan hastalar n=76	İskemik inme rekürrensi olmayan hastalar n=285	p değeri
Yaş*(ortalama±SS)	68.30±8.80	65.96±8.80	0.043
Cinsiyet** (erkek cinsiyet)	42(%55.26)	163(%57.19)	ns
Hipertansiyon**	73(%96.05)	256(%89.80)	0.05
Sigara içiciliği**	37(%48.68)	154(%54.03)	ns
Atrial Fibrilasyon**	15(%19.73)	64(%22.45)	ns
Konjestif kalp yetmezliği**	16(%21.05)	43(%15.08)	ns
Koroner arter hastalığı**	27(%35.52)	87(%30.52)	ns
Glukoz* (mg/dl) (ortalama±SS)	183.28±90.78	170.14±65.11	ns
HbA1C* (%) (ortalama±SS)	7.92±2.16	7.66±1.897	ns
LDL *(mg/dl) (ortalama±SS)	120.27±45.53	125.00±40.11	ns
Kreatinin*(mg/dl) (ortalama±SS)	1.13±1.05	0.96±0.48	ns
Hemoglobin *(g/dl) (ortalama±SS)	12.71±1.87	12.99±1.85	ns
Radyolojik özellikler			
Anterior sirkülasyon inmesi**	61(%80.26)	191(%67.01)	<0,001
Posterior sirkülasyon inmesi**	26(%34.21)	94(%32.98)	ns
Servikoserebral aterosklerotik stenoz**	56(%73.68)	172(%60.35)	0,32
Semptomatik internal karotis arter stenozu**	45(%59.21)	111(%38.94)	0,002
Asemptomatik internal karotis arter stenozu**	32(%42.10)	104(%36.49)	ns
Posterior sirkülasyonda semptomatik aterosklerotik stenoz**	15(%19.73)	36(%12.63)	ns
Posterior sirkülasyonda asemptomatik aterosklerotik stenoz**	19(%25.00)	33(%11.57)	0.011
TOAST inme etyolojisi			
Büyük damar hastalığı**	44(%57.89)	125(%43.85)	0.029
Kardiyoembolik inme**	14(%18.42)	60(%21.05)	ns
Küçük damar hastalığı**	11(%14.47)	62(%21.75)	ns
Diğer sebeplere bağlı iskemik inme**	2(%2.63)	4(%1.40)	ns
Nedeni belirlenemeyen iskemik inme**	5(%6.57)	34(%11.92)	ns
Kötü klinik sonlanım**	29(%38.15)	63(%22.10)	0.016

Önemli değişkenler kalın harflerle gösterilmiştir. *Mann Whitney U testi, **Pearson ki-kare testi/süreklilik düzeltme testi/Fisher Exact testi, SS: Standart sapma, Kısaltmalar; HbA1C: Glikolize hemoglobin; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein,ns: nonsignificant

İskemik inme geçiren diyabet tanılı ya da diyabetik hastalarda iskemik inme rekürrensi istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptanması nedeniyle diyabetli hastalarda iskemik inme rekürrensini etkileyen faktörler de değerlendirildi. Hastalar 12 ay boyunca takip edildi ve 143 (%16,58) hastada iskemik inme rekürrensi görüldü. Diyabetli hastalar, iskemik inme rekürrensi olan (n=76) ve olmayan (n=285) hastalarla karşılaştırıldığında yaş (p=0,043), hipertansiyon varlığı (p=0,05), büyük damar hastalığına bağlı

iskemik inme ($p=0,029$), kötü klinik sonlanım ($p=0,029$) ve anterior sirkülasyon inmesi ($p<0,001$), servikoserebral aterosklerotik stenoz ($p=0,032$), semptomatik internal karotis arterde aterosklerotik stenoz ($p=0,002$) ve posterior dolaşımda asemptomatik intrakraniyal aterosklerotik stenoz ($p=0,011$) arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Diyabetli hastalar, iskemik inme rekürrensi olan ($n=76$) ve olmayan ($n=285$) hastalarla karşılaştırıldığında cinsiyet, sigara kullanımı, AF varlığı, KY varlığı, KAH varlığı, HbA1C, inme sırasındaki kan şekeri değeri, LDL değeri, kreatin değeri, hemoglobin değeri, posterior sirkülasyon inmesi, kardiyembolizme bağlı iskemik inme, küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme, diğer nedenlere bağlı iskemik inme ve nedeni bilinmeyen iskemik inme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p<0,05$), (Tablo II).

Diyabetik hastada inme rekürrensi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini saptamak için, anlamlı değişkenler binary logistik regresyon ile değerlendirildi. En anlamlı değişkenler yaş ($p=0,041$, OR=1,032), semptomatik internal karotis arterde aterosklerotik stenoz ($p=0,003$, OR=2,230) ve posterior dolaşımda asemptomatik aterosklerotik stenoz ($p=0,010$, OR=2,381) olarak bulunmuştur, (Tablo III).

Tablo III. Diyabetik akut iskemik inme hastalarının iskemik inme rekürrensi ile ilişkili değişkenlerinin binary logistik regresyon ile değerlendirilmesi.

Değişkenler	p değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Düşük	Yüksek
Yaş	0.041	1.032	1.001	1.063
Hipertansiyon	0.10	2.827	0.818	9.762
Semptomatik internal karotis arterde semptomatik stenoz	0.003	2.230	1.312	3.789
Asemptomatik posterior sirkülasyonda asemptomatik stenoz	0.010	2.381	1.231	4.606

Önemli değişkenler kalın olarak gösterilmiştir. Modelin önemi: $p<0,001$

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada diyabet tanılı iskemik inme hastalarında KAH, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve sigara içiciliği gibi risk faktörlerinin daha sık görüldüğü, bu hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre daha sık iskemik inme rekürrensini olduğu belirlendi. Diyabet tanılı iskemik inme hastalarında iskemik inme rekürrensi ile ilişkili anlamlı bulunan değişkenler; yaş, hipertansiyon, semptomatik internal karotis arterde aterosklerotik stenoz, anterior sirkülasyon inmesi ve büyük damar aterosklerozuna bağlı iskemik inme geçirilmiş olması idi.

Tip 2 diyabet ile aterosklerotik damar hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir¹⁶. Diyabet hastalarında endotel disfonksiyonu, trombogenez ve monosit aktivasyonu artmıştır ve diyabet hastaları aterosklerotik damar hastalığı gelişimine yatkındırlar¹⁷. Ayrıca diyabetik hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri de yaygındır¹⁸. Diyabetik hastalarda aterosklerotik damar hastalığının fizyopatolojisi ise iyi bilinmemektedir. Ancak bununla ilişkili birçok teori mevcuttur. Bu teoriler diyabetik hastada endotel disfonksiyonunun gelişmesi, inflamasyonun artması ve oksidatif stresin tetiklenmesi ile ilgilidir¹⁹. Diyabetli hastalar üzerinde yürütülen kesitsel bir Çin Ateroskleroz Risk Değerlendirmesi (CARE-II) çalışmasında; anterior sirkülasyon inmesi ve semptomatik internal karotis arterde aterosklerotik stenoz daha sık saptandı. Bu çalışmada diyabetik kişilerde inme riskinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulundu. Diyabetik hastalarda internal karotis arterde aterosklerotik kalsifiye ve lipitten zengin nekrotik çekirdekli aterosklerotik plaklara sahip oldukları belirlendi. Diyabetin özellikle internal karotis arterde aterosklerotik lezyonların gelişmesine yol açabileceği ve iskemik inmeye neden olabileceği düşünülmektedir²⁰. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)2 ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) klinik çalışmalarında sıkı glisemik kontrolün diyabetik hastada aterosklerotik damar hastalığının ilerlemesini azaltabileceği rapor edilmiştir^{21,22}. Agresif kan şekeri regülasyonunun mikrovasküler komplikasyonları önleyebileceği bilinmektedir, ancak makrovasküler hastalık ve iskemik inme ile ilişkisi net değildir. İskemik inmenin önlenmesinde agresif kan şekeri regülasyonu ile standart kan şekeri regülasyonunu karşılaştıran birçok çalışmalar yapılmıştır^{23,24}. Bu çalışmalarda agresif kan şekeri regülasyonunun kardiyovasküler sonuçları ve inme riskini azaltmadığı bildirilmiştir. Agresif kan şekeri regülasyonunu hipoglisemi riskinin de arttığı görülmüştür. Bu nedenle glukoz kontrolünü sağlarken tedavinin bireyselleştirilmesi, hastanın yaşı, komorbiditeleri ve hipoglisemi riskinin göz önüne alınması önerilmiştir^{23,25}.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda glisemik kontrolün prognoz ve iskemik inme rekürrensi ile ilişkisi belirlenemedi. Acil servise başvuru anındaki kan şekeri ve HbA1c değerleri ile inme rekürrensi ve klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Diyabet ve internal karotis arter aterosklerozu arasındaki eksik ilişki olan epigenetik ise iyi araştırılmamıştır. Epigenetik, gen ekspresyonunun biyolojik düzenlemesinin ana formu olarak ortaya çıkmıştır ve diyabet ve aterosklerotik arter hastalığının ortaya çıkışında önemli bir faktör olabilir; bunların başlangıcı, yaşam tarzı değişiklikleri gibi çevresel faktörlerden yakından etkilenir. Yakın

İskemik İnmeli Diyabet Hastaları

zamanda yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda semptomatik internal karotis arter plaklarından sorumlu, farklı şekilde eksprese edilen ve tool-like reseptör sinyal yolunu kullanan genler tanımlandı²⁶. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda diyabet ve internal karotis arter stenozu arasındaki genetik ilişkinin daha fazla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın retrospektif olması çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır. Çalışma retrospektif tasarlandığından hastaların kullandıkları antidiyabetik ve hiperlipidemik ilaçları değerlendirilememiştir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması da diyabetik hastaların hastalık süresi değerlendirilmemesidir.

Sonuç olarak, diyabetik iskemik inme hastalarında iskemik inme rekürrensi ile ilişkili değişkenler; semptomatik internal karotis arterde aterosklerotik stenoz, anterior sirkülasyon inmesi ve büyük damar aterosklerozuna bağlı iskemik inme geçirmiş olması idi.

Kan şekeri regülasyonu ve iskemik inme rekürrensi arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı. Diyabetik hastalarda yakın kan şekeri takibinin inme rekürrensine etkisini değerlendirmek için çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 26 Eylül 2023
Karar No: 2023-1812

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018; 38(2): 208-211.
2. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1459- 1544.
3. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol-lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA*.1997; 278: 313-321.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1991; 22:983-988.
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*.1995; 346:1647-1653.
6. Öcal E, Önsüz M. Diyabet Hastalığının Ekonomik Yükü. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*,2018; 3(1), 24-41.
7. Charnogursky G. Neurological Complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 457.
8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(1): 4-14.
9. Merel JA, Biessels GJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke, *Lancet Neurol* 2012; 11: 261-271.
10. Ünal, E., Akan, O., & Üçler, S. (2015). Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(1), 45-51.
11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes [published correction appears in *Diabetes Care*. 2016; 39; 1653. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1: 13-22.
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle JL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:3541
13. Kumral E, Topcuoglu MA, Onal MZ. Anterior circulation syndromes. *Handb Clin Neurol* 2009;93:485-536.
14. Easton DJ, Fauci AS, Isselbacher KJ. Cerebrovascular disease. In: Anonymous Harrison's Principle of Internal Medicine. Fauci AS, Longo D, Kasper DL, Wilson JD, Martin JB, eds. New York: McGraw Hill, 1998:2325-2348.
15. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol*. 2008; 255(6):867-874
16. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Jan 1;25(1):27-39.
17. Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2013; 128:1675-1685.
18. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:3754-3832.
19. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2_suppl): 15-24.
20. Zhao X, Li R, Hippe DS, Hatsukami TS, Yuan C; CARE-II Investigators. Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation (CARE II) study: a novel cross-sectional, multicentre study of the prevalence of high-risk atherosclerotic carotid plaque in Chinese patients with ischaemic cerebrovascular events-design and rationale. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(1):15-20.
21. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48(5):643-648.
22. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987; 10(1): 1-19.
23. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):48-56
24. Merel JA, Biessels GJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke, *Lancet Neurol* 2012;11:261- 271
25. Rohit R. Das, MD, Seshadri S. Diabetes and Stroke. *DM Current Cardiovascular Risk Reports* 2009; 3: 35-41.
26. Li YY, Zhang S, Wang H, Zhang SX, Xu T, Chen SW et al. Identification of Crucial Genes and Pathways Associated with Atherosclerotic Plaque in Diabetic Patients. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 211-220.

Böbrek Nakli Operasyonu ile İlişkili Komplikasyonların Erken Dönem Hasta ve Graft Sonuçları Üzerine Etkisi*

Hakan DÜĞER¹, Alparslan ERSOY²

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

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

ÖZET

Böbrek nakli sonrası erken dönem hasta ve graft sağkalımı, birbiriyle ilişkili birçok karmaşık faktöre bağlıdır. Bu çalışmada; böbrek nakli yapılan hastalarda intra- ve post-operatif gelişen medikal ve cerrahi komplikasyonların sıklığını ve bu komplikasyonların erken dönemde hasta ve graft sağkalımı üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Tek merkezde ve on yıllık dönemde böbrek nakli yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Alıcıların demografik, diyaliz ve nakil bilgileriyle, intra- ve post-operatif komplikasyonları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Komplikasyon gelişimi ile hasta ve graft sağkalımını etkileyen risk faktörleri değerlendirildi. Çalışmamızda, canlı vericili nakillerde intra-operatif cerrahi komplikasyon, kadaverik vericili nakillerde post-operatif medikal ile post-operatif birlikte medikal ve cerrahi komplikasyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Post-operatif cerrahi komplikasyon ile post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyonun birlikte görülmesi ise istatistiksel olarak graft ve hasta sağkalım sürelerini anlamlı olarak kısalttı. Intra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminde; verici yaşındaki 1 birimlik artış komplikasyon riskini 1.027 kat artırdı (OR: 1.027, %95 GA: 1.003-1.052, p=0.026). Nakil öncesi diyaliz modalitesinin periton diyalizi olması, hemodiyaliz olmasına kıyasla intraoperatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişme riskini %73.8 azalttı (OR: 0.262, %95 GA: 0.079-0.863, p=0.028). Sonuç olarak, böbrek nakli alıcılarında erken dönemde medikal ve cerrahi komplikasyonlar siktir ve bu komplikasyonlar hasta ve graft sağkalımını etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli. Komplikasyon. Graft fonksiyonu.

Impact of Kidney Transplantation-related Complications on Patient and Graft Outcomes in Early Period

ABSTRACT

Early patient and graft survival after kidney transplantation depends on many complex, interrelated factors. In this study, we aimed to evaluate the frequency of intra- and post-operative medical and surgical complications in kidney transplant patients and the effects of these complications on patient and graft survival in the early period. The data of patients who underwent kidney transplantation in a single centre in ten years were examined retrospectively. Recipients' demographics, dialysis and transplantation information, and intra- and post-operative complications were obtained from medical records. Risk factors affecting the development of complications and patient and graft survival were evaluated. In our study, the frequency of intra-operative surgical complications in transplants with living donors and the frequency of post-operative medical and post-operative medical and surgical complications in transplants with deceased donors was found to be significantly higher. Post-operative surgical complications and post-operative medical and surgical complications statistically significantly shortened the graft and patient survival times. In the development of intra-operative medical and surgical complications, a 1-unit increase in donor age increased the risk of complications by 1.027 times (OR: 1.027, 95% CI: 1.003-1.052, p=0.026). Peritoneal dialysis as the pre-transplant dialysis modality reduced the risk of developing intra-operative medical and surgical complications by 73.8% compared to hemodialysis (OR: 0.262, 95% CI: 0.079-0.863, p=0.028). As a result, it has been observed that medical and surgical complications are common in the early period, and these complications can affect patient and graft survival. In conclusion, early medical and surgical complications are common in kidney transplant recipients, and these complications may affect patient and graft survival.

Keywords: Kidney transplantation. Complication. Graft function.

Geliş Tarihi: 02.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 05.Aralık.2023

* "19th Congress of the European Society for Organ Transplantation" kongresinde (15-18 Eylül 2019, Kopenhag, Danimarka) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Hakan DÜĞER
Kilis Prof. Dr. Alâeddin Yavaşca Devlet Hastanesi,
Yaşar AKTÜRK Mah.,
Avukat Mehmet Abdi BULUT Cd., No.: 127, KİLİS
Tel: 0505 642 53 67
E-posta: hknduger@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hakan DÜĞER: 0000-0001-5478-3192
Alparslan ERSOY: 0000-0002-0710-0923

Tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen kronik böbrek hastalığı (KBH), önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir¹. Ülkemizde yapılan CREDIT çalışmasında yetişkinlerde KBH prevalansının %15.7 (~7.5 milyon kişi) olduğu tahmin edilmektedir². Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) geliştikten sonra renal replasman tedavisi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır ve günümüzde en seçkin replasman yaklaşımı böbrek naklidir³. Böbrek nakli, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmekte, tedavi maliyetlerini azaltmakta ve hasta sağkalımını artırmaktadır⁴. Cerrahi teknikler ve immünsüpresif tedavideki önemli gelişmeler, son yıllarda graft ve

hasta sağkalım oranlarını iyileştirmiştir^{5,6}. Buna karşın KBH'li hastalarda üremik ortam ve komorbid durumların varlığı böbrek nakli operasyonu döneminde medikal yönetimi zorlaştırmakta ve birçok komplikasyonla karşılaşmaktadır⁷.

Böbrek naklinde iyi bir peri- ve post-operatif yönetim naklin başarısını artırır⁸. Operasyon sonrasındaki ilk günlerde karşılaşılan komplikasyonlar ve bunlara bağlı gelişen graft disfonksiyonu kritik öneme sahiptir. Nakil sonrası erken dönemde bir çok medikal (özellikle kardiyak) ve cerrahi (ürolojik ve vasküler) komplikasyon gelişebilir. Nakil sonrası erken dönemde peri-operatif metabolik ve hemodinamik bozukluklar (örn.; elektrolit anormallikleri, kontrolsüz hipertansiyon, hiperglisemi, hematolojik komplikasyonlar, hepatik disfonksiyon), gecikmiş graft fonksiyonu (DGF: nakil sonrası ilk hafta içinde diyaliz ihtiyacı) ve akut rejeksiyon sık görülen medikal komplikasyonlardır⁹.

Günümüzde böbrek nakli sayısındaki artış, organ kıtlığı nedeniyle bekleme listelerindeki hasta sayısı artışını karşılayamamaktadır. Nakil yapılan hastalarda graft sağkalımını artırmak için, operasyon sırasında ve sonrasında gelişen cerrahi ve medikal komplikasyonların azaltılması büyük önem taşımaktadır. Literatürde nakil sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonların, erken dönemde hasta ve graft sağkalımına etkileri ve risk faktörleri detaylı araştırılmamıştır. Bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalardaki gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonların nakilden sonraki ilk altı ay içinde graft ve hasta sağkalımı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Örneklem seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2005 - Eylül 2015 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi böbrek nakli merkezinde canlı veya kadavra vericiden böbrek nakli operasyonu yapılan 593 hasta dahil edildi. Çalışma protokolü, yerel etik kurul birimi tarafından onaylandı (29.11.2016, 2016-20/9). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre yürütüldü. Kayıtlarına ulaşılamayan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Verilerin toplanması

Tüm böbrek nakli alıcılarında; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI), SDBH nedeni, eşlik eden hastalıklar, önceki diyaliz tipi ve süresi, renal replasmandan nakile kadar geçen süre, donör yaşı ve tipi (canlı veya kadavra), soğuk iskemi süresi, immünolojik profiller, başlangıç immünsüpresif tedavi rejimi, hastanede kalış süresi, intra- ve post-operatif cerrahi (kanama, hipotansiyon, vasküler anomali,

renal arter trombozu, renal ven trombozu, arter reanastomozu ve post-operatif idrar kaçağı, lenfosel, hemoraji, hematoma, re-operasyon, yara yeri enfeksiyonu vb.) ve medikal komplikasyonların gelişimi ve ölüm nedenleri hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden elde edildi.

Post-operatif medikal komplikasyonlar olarak; hipo- ve hipertansiyon, hipo- ve hiperglisemi, hipervolemi, bradikardi, taşikardi veya taşiaritmi, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluğu, karaciğer transaminaz yüksekliği, nötropeni, trombositopeni, primer nonfonksiyon, DGF ve akut rejeksiyon öyküleri, primer hastalık nüksü, de novo hipertansiyon veya diabetes mellitus gelişimi, sitomegalovirüs (CMV) ve BK virüs enfeksiyonları, üriner enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu vb.)^{10,11} kaydedildi. İntraoperatif medikal komplikasyonlar; hipertansiyon (sistolik kan basıncı [SKB] >140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı [DKB] >90 mmHg), hipotansiyon (ortalama arter basıncı 60 mmHg'nin altında veya SKB'nin başlangıçtaki kan basıncı değerlerine göre %30 veya daha fazla düşmesi), hipoglisemi (kan glukozu <70 mg/dL), hiperglisemi (kan glukozu >180 mg/dL), taşikardi (kalp hızı >100 atım/dak), bradikardi (kalp hızı <50 atım/dak), metabolik asidoz (pH <7.30 ve/veya HCO₃ <18 mEq/L) ve hiperkalemi (>5.5 mEq/L) olarak tanımlandı.

Hastaların gruplandırılması

Alıcılarda intra- ve post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyonların sıklığı belirlendi. Hastalarda “medikal komplikasyon”, “cerrahi komplikasyon” ve “medikal ve cerrahi komplikasyon” gelişip gelişmediğine göre üç farklı gruplandırma yapıldı. Tüm kategorilerde demografik veriler ve karakteristikler karşılaştırıldı.

Çalışma başlangıç noktası böbrek nakil operasyonunun yapıldığı gün olarak belirlendi. Medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminin tek tek ve birlikte hasta ve graft sağkalımı (nakil sonrası ilk 6 ay içinde) üzerine etkileri incelendi. Hasta sağkalım süresi nakil tarihinden itibaren ölene kadar geçen gün olarak hesaplandı ve hayatta kalanlar için ise bu süre 180 gün (6 ay) olarak kaydedildi. Graft sağkalım süresi, nakil tarihinden itibaren ölene kadar geçen süre veya diyalize dönüş süresi gün olarak hesaplandı ve fonksiyone graftla hayatta kalanlar için bu süre 180 gün (6 ay) olarak kaydedildi. Graft kaybı, hastanın graft çalışırken ölmesi veya diyalize dönmesi olarak tanımlandı. Graft fonksiyonu, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) CKD-EPI formülüne göre hesaplanarak değerlendirildi.¹² Birincil sonlanım noktası, nakil sonrası 6. aydaki graft fonksiyonu olarak belirlendi. Medikal ve cerrahi komplikasyon gelişimi için risk faktörleri analiz edildi.

Erken Komplikasyonlar ve Hasta-Graft Sağkalımı

İmmünsüpresif tedavi rejimi

Tüm hastalara indüksiyon tedavisi olarak basiliximab (%99.6; 20 mg, böbrek naklinden önce ve 4 gün sonra) veya daclizumab (%0.4) tedavisi verildi. İdame immünsüpresif tedavi; kortikosteroid (metilprednizolon, 500 mg intravenöz, daha sonra prednizolon, 1 mg/kg/gün oral), mikofenolik asit (%22.5; 1440 mg/gün) ya da mikofenolat mofetil (%72.7; 2 g/gün) ile kalsinörin inhibitörü (CNI: siklosporin [CsA; %40.4] 6 mg/kg/gün veya takrolimus [Tac; %47.2] 0.05-0.1 mg/kg/gün) ya da mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörlerinden (everolimus %9.9 veya sirolimus %0.6) oluştu. CNI'lerin dozu, hedef seviyelerine göre ayarlandı (CsA ilk 3 ay 200-300 ng/mL, daha sonra 100-200 ng/mL ve Tac ilk 3 ay 8-12 ng/mL, daha sonra 5-8 ng/mL). Oral prednizolon dozu, ilk ay 20 mg/gün, 2-6 ay içinde 5-10 mg/gün olacak şekilde kademeli olarak azaltıldı. Tüm rejeksiyon atakları biyopsi ile kanıtlandı. Akut rejeksiyon yüksek doz pulse steroid, dirençli olgularda da anti-timosit globulin (ATG; %10.8) ve/veya plazmaferez ile tedavi edildi. Tac ve mTOR ilaç düzeyleri (C0), mikroskopik enzim immünoassay (MEIA) yöntemi (Abbott IMx) ile belirlendi, CsA ilaç seviyeleri (C0) floresan polarizasyon immünoassay (FPIA) yöntemi (Abbott TDx) ile belirlendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 İstatistik programı yazılımı ile yapıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk gösterenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerler olarak verildi. Normal dağılan bağımsız gruplar için bağımsız iki örneklem t-testi, normal dağılmayan bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik verilerin analizinde bağımsız gruplar için ise Ki-kare bağımsızlık testi veya Fisher's Exact testi kullanıldı. Komplikasyon gelişimini etkileyen risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon modelinde yer alan değişkenlere ait Odds oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) belirtildi. Graft ve hasta sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ile hesaplandı. Sağkalım sürelerini etkileyen faktörler logrank testi ile yapıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ değeri olarak belirlendi.

Bulgular

Donör ve alıcı özellikleri

Böbrek nakli alıcılarının %57.2'si erkek ve %42.8'i kadın idi. Alıcıların %45.2'si canlı ve %54.8'i kadavra vericiden böbrek nakli olmuştu. RRT tipi %60.8'inde hemodiyaliz, %17.3'ünde periton diyalizi ve %9.8'inde her ikisiydi. Hastaların %12'sine preemtif nakil yapılmıştı. Ortalama RRT süresi 75.9 ± 59.7 aydı. Alıcıların ortalama yaşı 39.9 ± 12.1 yıl, vericilerin ortalama yaşı 48.6 ± 14.3 yıldır. Alıcıların ortalama VKİ değeri 24.1 ± 4.3 kg/m^2 idi. Primer böbrek hastalığı etiyojisi en sık idiyopatik ve daha sonra hipertansiyon olarak saptandı. Alıcıların 193'ünde (%38.8) hipertansiyon, 42'sinde (%8.4) diabetes mellitus, 18'inde (%3.4) koroner kalp hastalığı, 16'sında (%3.2) hepatit B ve 15'inde (%3) hepatit C öyküsü vardı. Soğuk iskemi süresi 11.3 ± 6.1 saat, operasyon süresi 4.9 ± 1.2 saat, ayılmada geçen süre 54.4 ± 31.3 dakika olarak hesaplandı. Akut rejeksiyon, primer nonfonksiyon ve DGF oranları sırasıyla %7.5 (n=34), %3.3 (n=15) ve %25.9 (n=116) idi. Ortalama hastanede yatış süresi 19.1 ± 13.5 gündü. Alıcıların ortalama soğuk iskemi süreleri 11.3 ± 6.1 saattir. Böbrek nakli ameliyatı sonrası, öncesi ile karşılaştırıldığında SKB, DKB ve santral venöz basınçta anlamlı bir azalma gözlenirken ($p < 0.001$), nabız dakika sayısı ve vücut ağırlığındaki değişiklikler anlamlı değildi. Operasyon sırasında toplam 116 (%25.8) hastaya eritrosit süspansiyonu replasmanı gerekmişti.

Medikal ve cerrahi komplikasyonlar

Alıcılarda intra-operatif medikal komplikasyonlar %35.5, cerrahi komplikasyonlar %9.9 ve post-operatif medikal komplikasyonlar %85.9 ve cerrahi komplikasyonlar %43.8 oranında görüldü. İntra-operatif en sık cerrahi komplikasyon 17 (%3.8) hastada reanastomoz, sonra sırasıyla çift renal arter (n=11), aksesuar renal arter (n=7), kanama (n=5), arter aterom plağı (n=4) ve arter trombozu (n=2) idi. Post-operatif en sık cerrahi komplikasyon 110 (%24.6) hastada lenfösel, sonra sırasıyla hematoma (n=38), üriner kaçak (n=21), kanama (n=21), yara iyileşmesinde gecikme (n=14), hidronefroz (n=9), renal arter trombozu (n=6), renal ven trombozu (n=5) ve üriner obstrüksiyon (n=2) idi.

İntra-operatif medikal komplikasyonlar özellikle hemodinamik değişikliklerle ilişkiliydi. Bununla birlikte kalp ritm bozuklukları ve metabolik bozukluklar da görüldü. Hipertansiyon 67 (%15) ve hipotansiyon 59 (%13.2) hastada görüldü. Diğerleri metabolik asidoz (n=7), taşikardi (n=5), bradikardi (n=4), hiperpotasemi (n=4), hiperglisemi (n=4), hipoglisemi (n=3) ve hipotermi (n=3) idi. 313 hastada post-operatif medikal komplikasyon verilerine erişilebildi. En sık 161 (%51.4) hastada hipertansiyon

ve 32 (%10.6) hastada hipotansiyon saptandı. Enfeksiyon (68 hastada pnömoni ve 54 hastada üriner enfeksiyon), metabolik bozukluklar (43 hastada hiperglisemi, 39 hastada transaminaz yüksekliği), elektrolit bozuklukları (47 hastada hiperpotasemi ve 34 hastada hiponatremi), hematolojik problemler (27 hastada trombositopeni ve 5 hastada nötropeni) görülen diğer medikal komplikasyonlardı.

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların karakteristiklerinin karşılaştırılması

İntra-operatif medikal veya cerrahi komplikasyon gelişmesiyle alıcı yaşı, diyaliz süresi, VKİ, cinsiyet, diyaliz tipi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı varlığı ve nakil sonrası primer nonfonksiyon, DGF ve akut rejeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İntra-operatif medikal komplikasyon gelişen grupta (n=159) verici yaşı gelişmeyen gruba (n=289) göre anlamlı yüksekti (50.7±12.9'a karşılık 47.1±14.9 yıl, p=0.019). İntra-operatif cerrahi komplikasyon gelişen grupta (n=44) verici yaşı, gelişmeyen gruba göre (n=404) anlamlı yüksek (54.2±12.2'ye karşılık 47.6±14.4 yıl, p=0.007) ve canlı verici oranı daha yüksekti (%61.3'e karşılık %42.3, p=0.017).

Post-operatif medikal komplikasyon gelişmesiyle cinsiyet dağılımları, HLA uyumu, nakil öncesi diyaliz tipi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığı, alıcı yaşı, VKİ, intra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişimi veya ayılda komplikasyon gelişimi arasında anlamlı fark bulunmadı. Medikal komplikasyon gelişmeyen grup (n=44) ile karşılaştırıldığında gelişen hasta grubunda (n=269), kadavra verici oranı (%63.6'ya karşılık %36.4, p<0.001), diabetes mellitus varlığı (%12.6'ya karşılık %2.3, p=0.040) ve diyaliz süresi (medyan 88'e karşılık 49 ay, p=0.019) anlamlı yüksekti. Post-operatif cerrahi komplikasyon gelişen hasta grubunda (n=196) intra-operatif medikal komplikasyon (%53.5'e karşılık %46.5, p=0.002), ayılda komplikasyon oranı (%55.3'e karşılık %44.7, p=0.002) ve operasyon süresi (ortalama 5.14'e karşılık 4.87 saat, p=0.018) cerrahi komplikasyon gelişmeyen gruba (n=251) göre anlamlı yüksekti.

Medikal ve cerrahi komplikasyon gelişimi için risk faktörleri analizi

İntra-op medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminde; cinsiyet, nakil yaşı, diyaliz süresi, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, soğuk iskemi süresi ve operasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Verici yaşındaki 1 birimlik artış komplikasyon riskini 1.027 kat artırdı. Nakil öncesi periton diyalizi yapılması riski %73.8 azalttı. Diyaliz tipinin hemodiyaliz olması, periton diyalizi olmasına göre intra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişme riskini 3.816 kat artırdı (Tablo I).

Tablo I. İntra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon risk faktörleri analizi.

Değişkenler	B	S.E.	Wald	P değeri	Exp (B)	95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Cinsiyet	-0.071	0.367	0.038	0.846	0.931	0.454	1.910
Alıcı yaşı	-0.006	0.017	0.116	0.733	0.994	0.962	1.027
Verici yaşı	0.027	0.012	4.983	0.026	1.027	1.003	1.052
Diyaliz süresi	0.001	0.003	0.089	0.766	1.001	0.994	1.008
Diyaliz tipi			7.748	0.021			
Hemodiyaliz	-1.340	0.608	4.851	0.028	0.262	0.079	0.863
Periton diyalizi	-0.255	0.695	0.134	0.714	0.775	0.199	3.027
Hipertansiyon	-0.625	0.393	2.528	0.112	0.536	0.248	1.156
Diabetes mellitus	-0.811	0.661	1.505	0.220	0.445	0.122	1.623
Koroner arter hastalığı	-1.028	0.818	1.580	0.209	0.358	0.072	1.777
Soğuk iskemi süresi	0.026	0.031	0.676	0.411	1.026	0.965	1.090
Operasyon süresi	0.088	0.154	0.328	0.567	1.092	0.807	1.478
Operasyon zamanı	-0.502	0.380	1.745	0.187	0.605	0.287	1.275

Post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminde; cinsiyet, nakil yaşı, verici yaşı, diyaliz süresi, nakil öncesinde uygulanan diyaliz tipi, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı varlığı, soğuk iskemi süresi ve operasyon süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptandı (Tablo II).

Tablo II. Post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon risk faktörleri analizi.

Değişkenler	B	S.E.	Wald	P değeri	Exp (B)	95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Cinsiyet	0.408	0.370	1.212	0.271	1.503	0.727	3.106
Alıcı yaşı	0.025	0.017	2.040	0.153	1.025	0.991	1.060
Verici yaşı	0.017	0.012	1.921	0.166	1.017	0.993	1.041
Diyaliz süresi	0.001	0.004	0.160	0.689	1.001	0.995	1.008
Diyaliz tipi			4.299	0.117			
Hemodiyaliz	1.114	0.665	2.804	0.094	0.328	0.089	1.209
Periton diyalizi	-0.315	0.737	0.183	0.669	0.730	0.172	3.096
Hipertansiyon	-0.696	0.390	3.177	0.075	0.499	0.232	1.072
Diabetes mellitus	0.808	0.722	1.252	0.263	2.243	0.545	9.239
Koroner arter hastalığı	0.052	0.794	0.004	0.948	1.054	0.222	4.995
Soğuk iskemi süresi	-0.017	0.032	0.275	0.600	0.983	0.923	1.047
Operasyon süresi	0.266	0.155	2.939	0.086	1.305	0.963	1.768
Operasyon zamanı	0.007	0.382	0.000	0.986	1.007	0.476	2.127

Erken Komplikasyonlar ve Hasta-Graft Sağkalımı

Graft kaybı ve ölüm nedenleri

Hastaların 41'inde ilk 6 ay içerisinde graft kaybı oldu. Graft kaybı nedenleri; 25 hastanın hayatını kaybetmesi (fonksiyone graft ile), 9 hastada primer nonfonksiyon ve 7 hastada akut rejeksiyon gelişmesiydi. İlk 6 ay içinde hastaların 25'i hayatını kaybetti. 13 hastada akciğer kaynaklı enfeksiyon ve septisemiler, 7 hastada kardiyak nedenler, 2 hastada serebrovasküler olay, 2 hastada hemorajik şok ve 1 hastada ise masif pulmoner tromboemboli ölüm nedeni olarak saptandı.

Medikal ve cerrahi komplikasyon gelişmesinin hasta ve graft sağkalımı üzerine etkisi

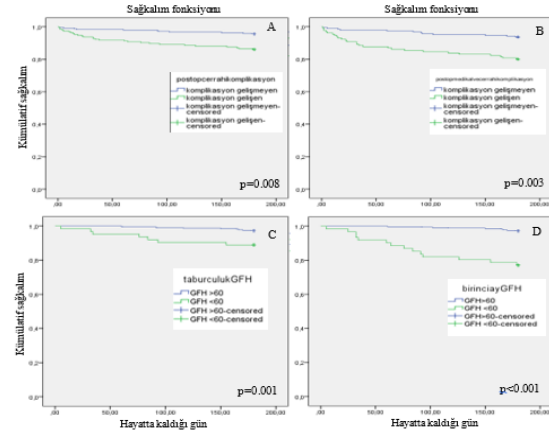
Hasta sağkalım süresi, nakil tarihinden itibaren ölene kadar geçen gün olarak alındı (hayatta kalanlar için 180 gün). Graft sağkalım süresi, nakil tarihinden itibaren ölene kadar geçen süre veya diyalize dönüş süresi gün olarak alındı. Graftı fonksiyone (CKD-EPI eGFH ≥ 60 mL/dak/1.73 m² veya serum kreatininin < 2 mg/dL) ve hayatta kalanlar için süre 180 gündü. Post-operatif cerrahi komplikasyon, post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyonun birlikte görülmesi, taburculuk anındaki ve 1. aydaki eGFH değerinin < 60 mL/dak/1.73 m² olması istatistiksel olarak graft sağkalım süresini anlamlı azalttı (Tablo III, Şekil 1). Post-operatif cerrahi komplikasyon gelişimi, post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon birlikte gelişimi ve nakil sonrası 1. aydaki eGFH değerinin < 60 mL/dak/1.73 m² olması istatistiksel olarak hasta sağkalım süresini anlamlı azalttı (Tablo IV, Şekil 2).

Tablo III. Nakil sonrası erken dönemde graft sağkalımına etki eden faktörler.

Değişkenler	Durum	Graft kaybı (+)	Graft sağkalımı süresi (gün)	P değeri
İntra-operatif cerrahi komplikasyon	Evet	4 (9.1)	175.22±3.18	0.944
	Hayır	34 (8.5)	169.52±1.90	
İntra-operatif medikal komplikasyon	Evet	14 (8.9)	168.50±3.16	0.940
	Hayır	25 (8.7)	170.41±2.13	
İntra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon	Evet	16 (8.8)	169.79±2.81	0.982
	Hayır	23 (8.7)	169.70±2.28	
Post-operatif medikal komplikasyon	Evet	35 (13)	164.81±2.74	0.469
	Hayır	4 (9.1)	169.09±5.42	
Post-operatif cerrahi komplikasyon	Evet	27 (13.9)	162.92±3.40	0.008
	Hayır	11 (4.6)	175.60±1.54	
Post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon	Evet	26 (21.1)	153.85±5.14	0.003
	Hayır	12 (7.3)	173.67±2.08	
Gecikmiş graft fonksiyonu	Evet	7 (6)	173.9±2.4	0.218
	Hayır	32 (9.7)	168.2±2.2	
Taburculuk eGFH (mL/dk/1.73 m ²)	>60	7 (11.1)	167.60±4.82	0.001
	<60	11 (2.7)	178.59±0.55	
1. ay eGFH (mL/dk/1.73 m ²)	>60	10 (2.8)	156.0±6.38	<0.001
	<60	14 (33)	178.80±0.50	

eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Değerler n (%) veya ortalama ± standard sapma olarak verilmiştir.



Şekil 1:

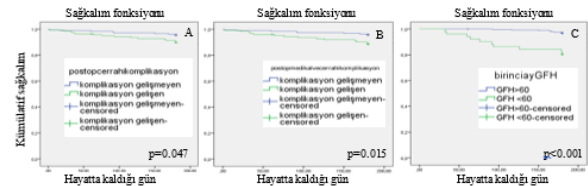
Post-operatif cerrahi komplikasyon gelişiminin (A), post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminin (B), taburculuk (C) ve nakil sonrası (D) 1. aydaki glomerüler filtrasyon hızı değerinin graft sağkalımına etkisi

Tablo IV. Nakil sonrası erken dönemde hasta sağkalımına etki eden faktörler

Değişkenler	Durum	Hasta kaybı (+)	Hasta sağkalım süresi (gün)	P değeri
İntra-operatif cerrahi komplikasyon	Evet	3 (12)	174.72±4.70	0.324
	Hayır	19 (6.6)	174.44±1.57	
İntra-operatif medikal komplikasyon	Evet	8 (7.9)	172.31±3.37	0.749
	Hayır	15 (7)	174.69±1.78	
İntra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon	Evet	10 (8.8)	172.82±3.08	0.444
	Hayır	13 (6.5)	174.56±1.83	
Post-operatif medikal komplikasyon	Evet	14 (10.1)	173.67±1.77	0.449
	Hayır	8 (4.5)	175.25±3.31	
Post-operatif cerrahi komplikasyon	Evet	21 (7.8)	171.07±2.90	0.047
	Hayır	2 (4.5)	176.13±1.67	
Post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon	Evet	14 (11.4)	169.98±3.24	0.015
	Hayır	8 (4.2)	176.39±1.56	
Gecikmiş graft fonksiyonu	Evet	7 (6.5)	173.5±2.5	0.694
	Hayır	16 (7.7)	174.1±1.9	
Taburculuk eGFH (mL/dk/1.73 m ²)	>60	11 (3.8)	178.47±0.67	0.267
	<60	3 (7.3)	171.78±4.68	
1. ay eGFH (mL/dk/1.73 m ²)	>60	9 (3.1)	179.17±0.42	<0.001
	<60	10 (19.6)	163.03±6.04	

eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Değerler n (%) veya ortalama ± standard sapma olarak verilmiştir.



Şekil 2:

Post-operatif cerrahi komplikasyon gelişiminin (A), post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon gelişiminin (B) ve post-operatif 1. ay glomerüler filtrasyon hızı değerinin (C) hasta sağkalımına etkisi

Tartışma ve Sonuç

Böbrek nakli hastalarında peri-operatif komplikasyonların naklin erken dönemi (ilk 6 ay) üzerine etkilerini araştıran çalışmamızda alıcılarda post-operatif medikal (%85.9) ve cerrahi (%43.8) komplikasyon oranları, intra-operatif medikal (%35.5) ve cerrahi (%9.9) komplikasyon oranlarına göre daha yüksek gözlemlendi. En sık cerrahi komplikasyonlar intra-operatif reanastomoz (%3.8) ve post-operatif lenfosel (%24.6) idi. En sık intra-operatif (%15) ve post-operatif (%51.4) medikal komplikasyon hipertansiyondu.

Bu çalışmada, intra-operatif sık görülen medikal komplikasyonlar sırasıyla hipertansiyon ve hipotansiyondu. Hipertansiyon post-operatif dönemde de en sık görülen medikal komplikasyondur ve görülme oranı %70-80'e ulaşmaktadır^{13,14}. İntra-operatif ve erken post-operatif dönemde hastalar agresif bir şekilde hidrate edilir. Ayrıca böbrek naklinden sonra hipertansiyon gelişimi, DGF, akut rejeksiyon veya immünsüpresif ilaçlardan kaynaklanan graft disfonksiyonu ile de ilişkili olabilir⁸. Başka bir çalışmada ise hipotansiyon en sık görülen intra-operatif medikal komplikasyon olarak bildirilmiştir¹⁵. Kan basıncı hedefleri, nakil sonrası süreye ve graftın fonksiyonuna bağlı olarak değişir. Post-operatif erken dönemde, graft perfüzyonunu korumak için sıkı bir kan basıncı kontrolü önerilmemektedir. Kan basıncı yüksekliği uzun dönemde graft yetmezliği ve ölüm riskini artırır¹⁶. Çalışmamızda hipertansiyon erken dönem graft ve hasta sağkalımını etkilemedi.

Sık görülen bir diğer medikal komplikasyon da DGF (%25.9) idi ve erken dönemde graft ve hasta sağkalımını etkilemedi. Alıcı yaşı, HLA uyumu, diyaliz süresi, VKİ, intra-operatif eritrosit transfüzyonu ve yetersiz sıvı yükü ile DGF gelişimi ile ilişkili bulundu. DGF'nin graft sağkalımı üzerine etkisi tartışmalıdır. Troppmann ve ark.¹⁷ sadece akut rejeksiyonun eşlik ettiği DGF'nin uzun dönem graft sağkalımını etkilediğini bildirmişlerdir. Bir meta-analizde DGF, kadavradan nakil olan böbrek alıcılarında akut rejeksiyonda %38 ve mortalite riskinde %53 artış ile ilişkili bulunmuştur¹⁸. DGF, akut ve kronik rejeksiyondan bağımsız olarak graft sağkalımını azaltabilir¹⁹. Muhtemelen, DGF gelişen hastalarda graft, tümör nekroz faktör alfa'ya (TNF-alfa) daha fazla maruz kalır. TNF-alfa, yüksek filtrasyon altında nefron hasarını artırarak böbrek disfonksiyonuna neden olur, hasar arttıkça graft TNF-alfa'dan daha fazla etkilenir^{20,21}.

Çalışmamızda ayrıca, kadavra vericiden nakil yapılması, verici yaşının artması, nakil öncesinde geçen diyaliz süresinin uzunluğu ve eşlik eden diabetes mellitus varlığı post-operatif medikal

komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulundu. Böbrek nakli sonrası diyabet, kardiyovasküler hastalık riskini artırır, ayrıca enfeksiyon ve rejeksiyon gibi olumsuz sonuçlar nedeniyle de hasta ve graft sağkalım oranını azaltır²².

Yakın zamanlı bir çalışmada kadavra ve canlı vericili nakiller arasında post-operatif medikal komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir²³. İntra-operatif medikal komplikasyon gelişenlerde verici yaşı yüksekti. GFH yaşla birlikte azalır ve 40 yaşından sonra GFH'deki azalma yılda yaklaşık 1 mL/dak/1.73 m²'dir²⁴. Verici yaşının uzun dönem graft sağkalımını üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve erken dönem komplikasyonlarla ilişkisi tam anlaşılamamıştır^{25,26}. Erken dönemde graft fonksiyon kalitesi (GFH <60 mL/dak/1.73 m²) hasta ve graft sağkalımını etkilemede önemli olmasa da uzun dönemde böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde etkiler²⁷. Çalışmamızda nakil sonrası 1. ayda hesaplanan GFH'nin <60 mL/dak/1.73 m² olması erken dönem graft sağkalımını ve hasta sağkalımını etkiledi. Ayrıca post-operatif cerrahi komplikasyon ile post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyonun birlikte gelişimi de hasta ve graft sağkalımını azalttı.

Çalışmamızda, nakil sonrası erken dönemde başlıca ölüm nedeni ciddi enfeksiyonlardı. Post-operatif erken dönemdeki enfeksiyonların çoğu cerrahi prosedürle ilgilidir ve genellikle cerrahi alan enfeksiyonu şeklinde görülür. Kateter ilişkili bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni diğer enfeksiyonlardır.

Üriner enfeksiyon, böbrek nakli sonrası en sık görülen enfeksiyondur. Erken dönemde akut rejeksiyon riskini artırır ve graft disfonksiyonuna neden olabilir. Nakil sonrası erken dönemde akut piyelonefrit, bakteriyemi ve ürosepsis gelişmesi, kısa ve uzun dönemde graft ve hasta sağkalımı için bağımsız risk faktörleridir²⁸. Bir çalışmada canlı vericiden nakil yapılan hastalarda gelişen %65 oranında medikal komplikasyonun büyük çoğunluğunu üriner enfeksiyonlar oluşturmuştur²⁹. Canlı vericili nakillerde ATG alanlarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığı basiliksımab alanlara göre yüksek bildirilmiştir³⁰. Çalışmamızda pnömoni ve sonra üriner enfeksiyonlar sık görüldü. Üriner enfeksiyon sıklığındaki artış üreteral kateter yerleştirilmesiyle de ilişkili olabilir.

Böbrek nakli sonrası ürolojik komplikasyon gelişen ve cerrahi müdahale gerektiren hastalarda, üreteral stenoz (%65) ve lenfosel (%17) sık gözlenmektedir³¹. Çalışmamızda lenfosel oranı %24.7 ve üreteral stenoz oranı %2.2 idi. Düşük üreteral stenoz oranımız üreteral stent uygulamamız ile ilişkili olabilir. Profilaktik üreteral stentin yerleştirilmesi çoğunlukla alıcının mesanesi ile vericinin ureterinin bağlantısını korumak ve post-operatif dönemde idrar kaçağı ve striktürlerden kaçınmak için yapılır. Bununla birlikte, üreteral stentin yerleştirilmesi enfeksiyon ve reflü

Erken Komplikasyonlar ve Hasta-Graft Sağkalımı

riskini artırır³². Bir çalışmada 200 böbrek nakli hastasından 49'unda, 66 cerrahi komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyon gelişenlerde, diyaliz süresi ve anti-HLA immünizasyonu risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca DGF ve rejeksiyon atakları daha yüksek oranda gözlenmiştir³³. Başka bir kohortta da nakil sonrası hastaların %24'ünde en azından 1 cerrahi komplikasyon görülmüş, erkek cinsiyetin, verici yaşının ve nakil sayısının artmasının (3. veya 4.'ye karşılık 1. veya 2. nakil) riski arttırdığı bulunmuştur³⁴. Çalışmamızda diyaliz süresi ve HLA uyumunun anlamlı bir risk faktörü olmadığı ancak intra-operatif medikal komplikasyon gelişmesinin, ayılda komplikasyon gelişmesinin ve operasyon süresinin uzamasının post-operatif cerrahi komplikasyon gelişme riskini arttırdığı gözlemlendi. Post-operatif cerrahi komplikasyon gelişen grupta DGF oranı daha yüksekti. Çalışmamızda verici yaşındaki 1 birimlik artış intra-operatif medikal ve cerrahi komplikasyon riskini 1.027 kat arttırdı. Nakil öncesi hemodiyaliz alanlarda risk 3.816 kat arttı. Literatürde erken dönemde graft ve hasta sağkalımını inceleyen az sayıda çalışma rapor edilmiştir. Cerrahi komplikasyon olan hastalarda kümülatif 6 aylık hasta (%97'ye karşılık %99) ve graft (%81'e karşılık %96) sağkalımlarının olmayanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir³⁵. Çalışmamızda erken dönemde graft sağkalımı %91.9 ve hasta sağkalımı %93.4 idi. Dokuz hastada graftta primer non-fonksiyon vardı, organ kıtlığı nedeniyle marjinal donörlerin veya soğuk iskemi süresi uzun kadaverik allograftların tercih edilmesi riski arttırmış olabilir. 2018 yılında Ying ve ark.³⁶ nakil sonrası ilk 3 ayda (akut post-transplant dönem) mortalite oranını %2.2, ilk 1 yılda %3.08 olarak bildirdiler. Çalışmamızda mortalite oranı %5.02 idi. En sık ölüm nedenleri akut respiratuvar distres sendromu, CMV pnömonisi, fungal pnömoni ve pnömosepsis gibi solunum yetmezliğine yol açan durumlardı ve ölümlerin %55'inden sorumluydu. Ülkemizde de enfeksiyonlar böbrek nakli sonrası önemli bir mortalite nedenidir³. Özellikle ilk 4 ay içinde görülen fırsatçı enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi yapılması önemlidir.

Sonuç olarak çalışmamız, erken dönemde peri- ve post-operatif medikal ve cerrahi komplikasyonların sık görüldüğünü, morbidite ve mortalite riskini artırabileceğini ve bu komplikasyonların hasta ve graft sağkalımını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Literatürde graft sağkalımını etkileyen faktörleri inceleyen birçok çalışma mevcuttur^{37,38} ancak özellikle "erken" dönemdeki (ilk 6 aylık dönem) komplikasyon sıklığını ve bu komplikasyonların graft ve hasta sağkalımına etkisini inceleyen çalışma sayısı nispeten azdır. Böbrek nakli sonrası erken dönemde enfeksiyonları önlemek ve kontrol etmek hala büyük öneme sahiptir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Sonuçlarımız tek merkez verisi olduğu ve bölgesel bir özelliğe sahip olduğu için kesin

linik öneri açısından yeterli güce sahip değildir ancak bulgularımızın prospektif çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 29.11.2016
Karar No: 2016-20/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır. Yazarlar, çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarının hazırlık, operasyon ve operasyon sonrası bakım ve tedavisinde görev alan Dr. Hakan Vuruşkan ve Dr. Gürkan Türker başta olmak üzere tüm hekim, hemşire ve sağlık personeline, ayrıca çalışma verilerinin analizine katkısından dolayı Dr. Gülser Çalışkan'a teşekkür eder.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. ISN-Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). New global kidney health report sheds light on current capacity around the world to deliver kidney care. International Society of Nephrology. March 30, 2023. Available at: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/03/Press-release-long-ISN-GKHA-2023_v2.1-1.pdf.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71
3. Registry of The Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2021. Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology Joint Report. In: Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ, eds. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.: 2022.
4. Ersoy A. Böbrek nakline yaklaşım. İç: Ayar Y, Usta M, eds. *Nefroloji El Kitabı*. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi A.Ş.; 2021:187-209.
5. Guimarães J, Araújo AM, Santos F, Nunes CS, Casal M. Living-donor and deceased-donor renal transplantation: Differences in early outcome--A single-center experience. *Transplant Proc*. 2015;47(4):958-62.
6. Ayar Y, Ersoy A, Ocakoglu G, et al. Risk factors affecting graft and patient survivals after transplantation from deceased donors in a developing country: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2017;49(2):270-77.
7. Kronish K, Olmos A, Niemann CU. Perioperative care of patients undergoing kidney transplantation. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, eds. *Kidney Transplantation Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:184-97.
8. Schroder PM, Marson LP, Knechtle SJ. Early course of the patient with a kidney transplant. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, eds. *Kidney Transplantation Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:197-211.
9. Brahmabhatt Y. Medical complications after kidney transplantation: early. In: Ramirez CGB, McCauley J, eds. *Contemporary Kidney Transplantation*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2018:177-96.
10. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-

- organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation*. 1997;63(11):1620-8.
11. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63(7):968-74.
 12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
 13. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1166-9.
 14. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-31.
 15. Heino A, Orko R, Rosenberg PH. Anaesthesiological complications in renal transplantation: a retrospective study of 500 transplantations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30(7):574-80.
 16. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
 17. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation*. 1996;61(9):1331-7.
 18. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1039-47.
 19. Geddes CC, Woo YM, Jardine AG. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. *J Nephrol*. 2002;15(1):17-21.
 20. Wiggins MC, Woolums AR, Hurley DJ, Sanchez S, Ensley DT, Donovan D. The effect of various *Mycoplasma bovis* isolates on bovine leukocyte responses. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2011;34(1):49-54.
 21. Israni AK, Li N, Cizman BB, et al. Association of donor inflammation- and apoptosis-related genotypes and delayed allograft function after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):331-9.
 22. Pham PT, Sarkar M, Pham PM, Pham PC. Diabetes mellitus after solid organ transplantation. 2022 Jul 13. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al, eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378977/>.
 23. Fakhr Yasser AM, Namdari F, Gooran S, et al. Living versus deceased kidney transplantation: Comparison of complications. *Urologia*. 2021;88(3):185-9.
 24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
 25. Kumar A, Verma BS, Srivastava A, Bhandari M, Gupta A, Sharma RK. Long-term followup of elderly donors in a live related renal transplant program. *J Urol*. 2000;163(6):1654-8.
 26. De La Vega LS, Torres A, Bohorquez HE, et al. Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. *Kidney Int*. 2004;66(4):1654-61.
 27. Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seoane-Pillado T, et al. Influence of early graft function after renal transplantation and its impact on long-term graft and patient survival. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2856-8.
 28. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol*. 2019;32(5):751-61.
 29. Araújo AM, Santos F, Guimarães J, Nunes CS, Casal M. Living-donor kidney transplantation: Predictive factors and impact on post-transplant outcome. *Transplant Proc*. 2015;47(4):938-41.
 30. Huang HF, Zhou JY, Xie WQ, Wu JY, Deng H, Chen JH. Basiliximab versus rabbit antithymocyte globulin as induction therapy for living-related renal transplantation: a single-center experience. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1363-70.
 31. Krajewski W, Dembowski J, Kołodziej A, et al. Urological complications after renal transplantation - a single centre experience. *Cent European J Urol*. 2016;69(3):306-11.
 32. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
 33. Pillot P, Bardonnaud N, Lillaz J, et al. Risk factors for surgical complications after renal transplantation and impact on patient and graft survival. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2803-8.
 34. Wolff T, Schumacher M, Dell-Kuster S, et al. Surgical complications in kidney transplantation: no evidence for a learning curve. *J Surg Educ*. 2014;71(5):748-55.
 35. Szabo-Pap M, Zadori G, Fedor R, et al. Surgical complications following kidney transplantations: A single-center study in Hungary. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2548-51.
 36. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: An analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(12):2887-99.
 37. Gerbase-DeLima M, de Marco R, Monteiro F, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Mine KL. Impact of combinations of donor and recipient ages and other factors on kidney graft outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:954.
 38. Goh A. Graft survival trends in kidney transplants: an analysis of the UNOS database. *Clin Transpl*. 2009;41-54.

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık: 30 Vakalık Tek Merkez Deneyimi*

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

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

ÖZET

İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH) tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerini, tutulum yerlerini, medikal tedavileri ve nüksle ilişkili faktörleri değerlendirmeyi planladık. Üçüncü basamak romatoloji kliniğinde Ağustos 2013-Ağustos 2023 tarihleri arasında IgG4-İH tanısıyla takip edilen, 30 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ortalaması 49,5±13,2 olup, çoğunluğunu (n=16, %53,3) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Takip süresi ortalama 25 aydı. Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların %73,3 (n=22)'ünde, C-reaktif protein ise %66,7 (n=20)'ünde yüksekti. İmmünglobülin G4 (IgG4) düzeyleri sadece 10 (%33,3) hastada yüksek olarak saptandı. En sık retroperitoneal tutulum (n=12,%40) olup, lakrimal veya tükürük bezi tutulumu (n=11,% 36,7) ise ikinci en sık tutulan bölgeydi. Testis tutulumu olup tedavisiz takip edilen bir hasta dışında diğer 29 (%96,7) hastanın tamamında glukokortikoid (GK) kullanımı mevcuttu. En sık kullanılan immünsupresif tedavi ajanı azatiyoprin (n=13, %43,3) olup, rituksimab (n=10, %33,3) ise en sık kullanılan biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçtı. On bir (%36,7) hastamızda nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Takip süresinin (Odds oranı=1,040; %95 güven aralığı=1,006-1,075; p<0,05) artmasının nüksle ilişkili olduğu saptandı. Serum IgG4 düzeylerinin normal olabilmesi, hastalığa özgü laboratuvar belirteçlerinin olmaması ve ilgili organ tutulumundan her zaman biyopsi ile patoloji sonuçlarının elde edilememesi gibi nedenlerle hala IgG4-İH tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Nüksü etkileyen faktörlerin daha net olarak belirlenebilmesi için ise daha fazla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Glukokortikoid. İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık. İmmünsupresif tedavi. Rituksimab.

Immunoglobulin G4-Related Disease: A Single Centre Experience of 30 Cases IgG4-Related Disease

ABSTRACT

We aimed to investigate the clinical, demographic, and laboratory characteristics, sites of disease onset, medical treatments, and factors associated with relapse in patients with immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). Thirty patients with IgG4-RD treated at the tertiary rheumatology clinic between August 2013 and August 2023 were retrospectively reviewed. The mean age of the patients was 49.5±13.2 years and the majority (n=16, 53.3%) were male. The mean follow-up time was 25 months. Erythrocyte sedimentation rate was elevated in 73.3% (n=22) and C-reactive protein in 66.7% (n=20) of patients. Elevated immunoglobulin G4 (IgG4) levels were detected in only 10 (33.3%) patients. Retroperitoneal involvement was the most common site (n=12, 40%) and lacrimal or salivary gland involvement (n=11, 36.7%) was the second most common site. Glucocorticoids (GC) were used in all 29 (96.7%) patients, except for one patient with testicular involvement who was followed up without treatment. The most commonly used immunosuppressive agent was azathioprine (n=13, 43.3%) and rituximab (n=10, 33.3%) was the most commonly used biologic disease-modifying antirheumatic drug. Treatment was changed in eleven (36.7%) patients due to relapse. Prolongation of follow-up (odds ratio=1.040; 95% confidence interval=1.006-1.075; p<0.05) was associated with relapse. Diagnosis of IgG4-RD can still be difficult because serum IgG4 levels may be normal, there are no disease-specific laboratory markers, and pathologic results cannot always be obtained by biopsy of the affected organ. Further prospective randomised studies are needed to determine more precisely the factors that influence disease recurrence.

Keywords: Glucocorticoid. Immunoglobulin G4-related disease. Immunosuppressive treatment. Rituximab.

Geliş Tarihi: 03.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 05.Aralık.2023

* İnflamasyon Kampı İnteraktif Vaka Tartışması'nda (25-26 Kasım 2022, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Salim MISIRCI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Görükle, Nilüfer
Bursa
Tel: 0541 910 63 15
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
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), kitle oluşturan fibroinflamatuvar lezyonlarla ilişkili, tedavi edilmediği takdirde kalıcı organ hasarına ve ölüme neden olabilen, patoloji örneklerinde artmış immünglobülin G4 (IgG4) pozitif plazma hücreleri ve fibrozis ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır¹.

IgG4-İH ilk olarak 2003 yılında tanımlanmıştır. Hemen hemen her organı tutabilmekle birlikte, başlıca tükürük bezleri (submandibular, parotis, sublingual), orbita ve gözyaşı bezleri, pankreas ve safra yolları, akciğerler, böbrekler, aort ve retroperiton, meninksler ve tiroid bezi (Riedel tiroiditi) sık görülen tutulumlardır. Malignite, enfeksiyon, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit veya Sjögren sendromu gibi diğer hastalıklarla karışabilmekte ve artmış serum IgG4 seviyesinin varlığı önemli olmakla birlikte retroperitoneal tutulum gibi bazı anatomik bölgelerin tutulumlarında serum IgG4 seviyesi normal olabilmektedir².

Japonya'da, hastalığın insidansının 0,28-1,08/100.000'de olduğu bildirilmiştir³, ancak hastalığın klinisyenler tarafından tanınmasının artmasıyla birlikte bu oranların artmakta olduğu ifade edilebilir.

IgG4-İH için 2019 yılında ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Derneği [American College of Rheumatology]/Avrupa Romatoloji Derneği [European League Against Rheumatism]) tarafından yayımlanan sınıflandırma kriterlerinde, en az bir tipik organ tutulumu olup dışlama kriterlerinin olmadığı durumda, ilgili organ tutulumlarının, patoloji sonucunun ve serum IgG4 seviyesinin düzeyine göre puanlama yapılarak skoru ≥ 20 olan hastaların IgG4-İH olarak sınıflandırılabilmesi ifade edilmiş ve klinisyenlere yol gösterici olmuştur². Yine 2020 yılında yayımlanan Japon IgG4-revize edilmiş kapsamlı tanı kriterlerinde; klinik ve radyolojik özellikler, serum IgG4 düzeylerinin yüksekliği ve patolojik bulgulara göre kesin, olası veya muhtemel IgG4-İH olarak hastaların değerlendirilebileceği ifade edilmiştir⁴.

IgG4-İH tedavisinde ilk aşamada glukokortikoidler (GK) kullanılmakta, tedaviye yanıtız olanlar veya nüks gelişenlerde diğer immünsupresif ilaçlar eklenebilmektedir¹.

Çalışmamızda IgG4-İH tanısıyla takip ettiğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerini, tutulum yerlerine göre gruplandırılmasını, kullanılan medikal tedavileri, ACR/EULAR sınıflandırma ve 2020 Japon revize tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarını değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde Ağustos 2013-Ağustos 2023 tarihleri arasında IgG4-İH tanısıyla takip edilen 30 hasta, yerel

etik kurul onayı (10 Ekim 2023, 2023-19/16) alındıktan sonra, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, komorbiditeleri, IgG4-İH'ye bağlı organ tutulumları, patoloji sonuçları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri, IgG4 düzeylerinde ve IgG4/IgG oranlarında yükseklik olan (sırasıyla >135 mg/dl, $>10\%$) hasta sayıları ve diğer laboratuvar değerleri kaydedildi.

Hastaların ilgili tutulumlarına göre pankreatobiliyer, retroperitoneal/aortit, baş ve boyun sınırlı ve Mikulicz/sistemik olmak üzere dört ayrı klinik fenotipten hangisini sergilediği belirlendi.

Hastalarımızın IgG4-İH ACR/EULAR sınıflandırma² ve 2020 Japon revize IgG4-İH tanı kriterlerini⁴ karşılayıp karşılamadıkları değerlendirildi.

Hastaların başlangıçta ve idamede kullandıkları GK, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARD) ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARD) gibi medikal tedavileri kaydedildi.

Takip süreleri ve takipler sırasında remisyon ve nüks varlığı değerlendirildi. IgG4-İH Yanıt İndeksi (IgG4-İH Yİ)⁵ <3 olan hastalar remisyonunda olarak değerlendirildi⁶. Remisyona giren hastaların takiplerinde IgG4-İH Yİ'de >2 artış ve/veya tedavinin yeniden başlanması veya artırılması ise nüks olarak değerlendirildi⁶.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalamaya \pm standart sapma (SD) veya medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiştir. Nüksle ilişkili faktörleri değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. 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 yaş ortalaması $49,5 \pm 13,2$ olarak saptanırken, cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde toplam 30 hastanın çoğunluğunu (n=16, %53,3) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Diyabetes melitus 10 (%33,3) hastada saptanmış olup en sık komorbidite olarak değerlendirildi. Hastaların takip süresi ortalama 25 ay olup, tedavi süresi 24 ayın üzerinde olan 16 (%53,3) hasta mevcuttu. ESH hastaların %73,3 (n=22)'ünde, CRP ise %66,7 (n=20)'sinde yüksekti. IgG4 düzeylerine bakıldığında ise hastaların 10 (%33,3)'unda yükseklik mevcuttu. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

Tablo I. IgG4-İH Tanısı Konulan Hastaların Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.

Yaş (yıl)	49,5±13,2
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	14 (46,7)
Erkek	16 (53,3)
Komorbidite, n(%)	18 (60)
Diyabetes melitus	10 (33,3)
Hipertansiyon	12 (40)
Koroner arter hastalığı	8 (26,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3 (10)
Hiperlipidemi	12 (40)
Hipotiroidi	1 (3,3)
Kronik böbrek yetmezliği	3 (10)
Takip süresi (ay)	25 (1-120)
Tedavi süresi n(%)	
0-6 ay	8 (26,7)
6-12 ay	3 (10,0)
12-24 ay	3 (10,0)
>24 ay	16 (53,3)
Anemi n(%) (K <12 g/dl, E <13 g/dl)	7 (23,3)
Eozinofil (hücre/µl)	120 (11-714)
Eozinofil yüksekliği n(%)	2 (6,7)
CRP (mg/dl)	1,25 (0,13-8,32)
CRP yüksekliği n(%)	20 (66,7)
ESH (mm/saat)	40,96±29,16
ESH yüksekliği n(%)	22 (73,3)
IgG (mg/dl)	1300 (523-4304)
IgG1 (mg/dl)	781,9±242,33
IgG2 (mg/dl)	491,5 (151-1230)
IgG3 (mg/dl)	57 (17,6-900)
IgG4 (mg/dl)	86 (8-4040)
IgG4 yüksekliği n(%)	10 (33,3)
IgG4/IgG oranı yüksekliği n (%)	11 (36,7)
ANA pozitifliği n(%)	7 (23,3)
RF pozitifliği n(%)	2 (6,7)
Remisyon	19 (63,3)
Nüks varlığı	11 (36,7)
IgG4-İH Yİ	2 (0-24)

Veriler ortalama ± standart sapma (SD) ve medyan (minimum-maksimum) olarak rapor edilmiştir. ANA, antinükleer antikor; CRP, C reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı; Ig, İmmünglobülin; IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık; IgG4-İH Yİ, İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık Yanıt İndeksi, RF, Romatoid faktör.

kelime arası açıklığı azaltmak için alt satırdaki değerlendirdiğimizde kelimesini keserek yazalım değerlendirdiğimizde 12 (%40) hastada retroperitoneal tutulum olup en sık tutulan bölgeydi. On bir (% 36,7) hastada lakrimal veya tükürük bezi tutulumu olup en sık tutulan ikinci bölge olarak değerlendirildi. Pankreas ve safra yolları tutulumu olan sadece bir (%3,3) hastamız olup en az görülen tutulum şekliydi. Hastaların tutulum yerlerine göre sıklıkları Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. IgG4-İH Tutulum Yerleri.

Tutulum yerleri *	n (%)
Baş ve boyun bezler	11 (36,7)
Lakrimal	5 (16,7)
Submandibular	3 (10)
Lakrimal+Tükürük bezi	2 (6,7)
Birden fazla tükürük bezi	1 (3,3)
Göğüs	2 (6,7)
Peribronkovasküler ve septal kalınlaşma	2 (6,7)
Pankreas ve safra yolları	1 (3,3)
Diffüz pankreas büyümesi ve azalmış kontrastlanma ile kapsül benzeri çerçeve	1 (3,3)
Retroperiton	12 (40)
AAD'nin yaygın kalınlaşması	2 (6,7)
İRA veya İA'nın etrafındaki çevresel veya anterolateral yumuşak doku	9 (30)
AAD'nin yaygın kalınlaşması + İRA veya İA'nın etrafındaki çevresel veya anterolateral yumuşak dokunun bulunduğu birlikte tutulum	1 (3,3)
Diğer organlar	7 (23,3)
Lenfadenopati	3 (10)
Burun-sinüzit	1 (3,3)
Cilt	1 (3,3)
Testis	1 (3,3)
Hipofiz	1 (3,3)

* Hastaların bazılarında birden çok organ tutulumu bulunmaktadır. AAD, abdominal aort duvarı; İA, iliak arter; IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık; İRA, infrarenal aort.

Tutulum bölgelerine göre dört ayrı klinik fenotipten hangisini sergilediklerine bakıldığında ise en sık mikulicz/sistemik tutulum (n=15, %50) fenotipi olduğunu belirledik. Retroperitoneal/aortit tutulum fenotipi 12 (%40), baş ve boyun sınırlı tutulum fenotipi iki (%6,7), pankreatobiliyer tutulum fenotipi ise bir (%3,3) hastada görülmüştü.

IgG4-İH tanısıyla takip ettiğimiz hastaların 10 (%33,3)'u 2019 ACR sınıflandırma kriterlerini (skor ≥20) karşılarken, 2020 Japon kapsamlı revize IgG4-İH tanı kriterlerini karşılayanların sayısı ise 26 (%86,7)'ydi (Tablo III).

Hastalarımızdan testis tutulumu olan bir (%3,3) hasta dışında diğer 29 (%96,7) hastanın tamamında GK kullanımı mevcuttu. Tedavi verdiğimiz hastaların altısına sadece GK tedavisi verilirken, diğer 23 hastaya tedavinin başlangıcında ya da GK ile tedavi başladıktan belli bir süre sonra csDMARD veya bDMARD eklenerek kombinasyon tedavisi verilmişti. En sık kullanılan immünsupresif ilaç azatiyoprin (AZT) (n=13, %43,3) olup, metotreksat (MTX) (n=10, %33,3) ve rituksimab (RTX) (n=10, %33,3) en sık kullanılan diğer ajanlardı. IgG4-İH için kullandığımız medikal tedaviler Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo III. 2020 Revize IgG4-İH Tanı Kriterleri ve 2019 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterlerinin Karşılıklı Karşılanmadığı- nın Değerlendirilmesi.

	n (%)
ACR kriter puanını karşılayanlar (≥ 20)	10 (33,3)
ACR kriter puanı	15,6 \pm 8,22
2020 revize IgG4-İH tanı kriterlerini karşılayanlar	26 (86,7)
Kesin	4 (13,4)
Muhtemel	16 (53,3)
Olası	6 (20)

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) ve medyan (minimum-maksimum) olarak rapor edilmiştir. ACR, American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği); EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği); IgG4-İH, İmmünglobülin G4 ilişkili hastalık.

Tablo IV. IgG4-İH Kullanılan Medikal Tedaviler.

Medikal tedaviler*	n(%)
Tedavisiz takip	1 (3,3)
Sadece steroid	6 (20)
Tedavi başlangıcında steroid sonrasında idamede ek DMARD	5 (16,7)
Tedavi başlangıcından itibaren steroid + DMARD	18 (60)
Steroid	29 (96,7)
Azatioprin	13 (43,3)
Kolşisin	1 (3,3)
Siklofosfamid	3 (10)
Metotreksat	10 (33,3)
Ritüksimab	10 (33,3)
Anti-TNF	3 (10)

*Hastaların bazılarında birden fazla medikal tedaviyi aynı veya farklı zamanlarda kullanılmıştır. Anti-TNF, Anti-Tümör nekrozis faktör; DMARD, Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç; IgG4-İH, İmmünglobülin G4-ilişkili hastalık.

Nüks açısından değerlendirdiğimizde 19 (%63,3) hastada remisyona ulaşılabilirken, 11 (%36,7) hastamızda ise nüks nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Nüksle ilişkili faktörler açısından değerlendirildiğinde, takip süresinin (Odds oranı (OO)= 1,040; %95 güven aralığı (GA)=1,006-1,075; $p < 0,05$) artmasının nüksle ilişkili olduğu saptandı. Diğer parametrelerin nüksle anlamlı bir ilişkisi yoktu ($p > 0,05$) (Tablo V).

Tablo V. IgG4-İH Nüksle İlişkili Faktörler.

Tek Değişkenli Lojistik Regresyon			
	OO	%95 GA	p
Yaş	0,977	0,923-1,035	0,433
Cinsiyet	0,926	0,209-4,108	0,919
Komorbidite	2,400	0,483-11,931	0,285
Takip süresi (ay)	1,040	1,006-1,075	<0,05
IgG4 yüksekliği	2,352	0,675-8,189	0,179
CRP yüksekliği	1,556	0,307-7,873	0,593
ESH yüksekliği	0,952	0,179-5,081	0,954
Bez tutulumu	0,980	0,210-4,579	0,979
Akciğer tutulumu	1,800	0,101-31,988	0,689
Pankreas ve safra yolları tutulumu	0,000	0,000-	1,000
Retroperitoneal tutulum	1,429	0,316-6,461	0,643
Diğer organ tutulumu	0,622	0,099-3,923	0,614

CRP, C reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı; IgG4, İmmünglobülin G4; IgG4-İH, İmmünglobülin G4-ilişkili hastalık; GA, güven aralığı; OO, Odds oranı; $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık düzeyidir.

Tartışma ve Sonuç

IgG4-İH genellikle orta yaş ve yaşlı insanlarda, daha çok erkeklerde görülen nadir bir hastalık olmasına rağmen, takip ettiğimiz 30 hasta mevcuttu. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 49,5 \pm 13,2 ve çoğunluğu erkek (%53,3) olup sonuçlarımız literatürle uyumludur^{1,7}.

IgG4-İH için tanıya gidişte ve ayırıcı tanının yapılmasında klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve patoloji sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle de serolojik bulgular non-spesifik olabilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesinde ESH düzeylerinde orta derecede yükseklik saptanabilirken, CRP düzeylerinde ise özellikle retroperitoneal tutulumu olan hastalarda hafif bir artış görülebilmektedir¹. Yamada ve ark. tarafından yapılan 334 IgG4-İH tanısı olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama serum CRP düzeyi 0,1 mg/dl olup, hastaların yaklaşık %80'inde 0,5 mg/dl'den, %90'ında ise 1,0 mg/dl'den daha düşük olduğu ifade edilmiştir⁸. Yine başka bir çalışmada aktif hastalığı olan hastaların %40'ında yüksek CRP varlığı saptanmıştır⁹. Yirmi beş hastanın değerlendirildiği bir Fransız kohortunda, hastaların %56'sında yüksek CRP düzeyleri saptandığı belirtilmiştir¹⁰. Hastalarımızın çoğunluğunda (%73,3), literatürle uyumlu olarak hafif-orta düzeyde (40,96 \pm 29,16) ESH yüksekliği mevcuttu. CRP yüksekliği açısından değerlendirdiğimizde, retroperitoneal tutulumu olan hastalarımızın (n=12) çoğunluğunda (n=10, %83,3) literatürle uyumlu olarak yükseklik saptadık. Diğer taraftan bütün hastalarımızın CRP düzeylerindeki yüksekliklerine bakıldığında, literatüre göre oransal olarak daha fazla

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

hastamızda (%66,7) CRP yüksekliği vardı. Toplam hasta sayımızın az olması, bu sonuçta etken olmuş olabilir.

IgG4-İH için spesifik laboratuvar bulgularının olmaması ve birçok organda kitle benzeri tutulum yapabilmesi nedeniyle malignite, enfeksiyon veya ANCA ilişkili vaskülit gibi diğer hastalıklarla karışabilmekte ve tanıda zorluklara neden olabilmektedir. IgG4-İH tanısı için ilk olarak 2011 yılında klinik, serolojik ve patolojik özelliklerin değerlendirildiği tanı kriterleri yayımlanmış¹¹ ve 2020 yılında revize edilmiştir⁴. Diğer taraftan ACR/EULAR, 2019 yılında IgG4-İH için sınıflandırma kriterlerini yayımlamıştır². Hastalarımızın sadece 10 (%33,3)'u ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini karşılarken, 26 (%86,7)'sı ise 2020 revize kapsamlı tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Hem ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri² hem de revize kapsamlı tanı kriterlerinde⁴ klinik bulgular ve patoloji dışında IgG4 düzeyleri de dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Bir meta-analizde serum IgG4 düzeylerindeki yüksekliklerin IgG4-İH tanısı için orta derecede etkili bir belirteç olduğu, 135-144 mg/dl aralığındaki bir kesme değeri yerine 270-280 mg/dl kesme değerinin kullanılmasının duyarlılığı azalttığı ve genel test özelliklerini iyileştirmediği ifade edilmiştir¹². Wei ve ark.¹³ çalışmalarında serum IgG4 düzeylerinin IgG4-İH tanısı için iyi bir gösterge olmakla birlikte cinsiyete göre farklılıklar gösterebildiği, IgG4/IgG oranının ise tanısız etkinliği iyileştirmediğini belirtmişlerdir. Xia ve ark.¹⁴ ise hem serum IgG4 düzeylerindeki hem de IgG4/IgG oranlarındaki yüksekliklerin tanı için değerli olduğunu vurgulamışlardır. Hastalarımızdan IgG4 yüksekliği olan sadece 10 (%33,3) hasta varken, yine benzer şekilde IgG4/IgG oranında yükseklik saptanan 11 (%36,7) hasta vardı. Çalışmamızdaki bulduğumuz sonuçlar, IgG4 düzeyleri ve IgG4/IgG oranlarındaki yüksekliklerin, IgG4-İH tanısındaki yerlerinin hala tartışmalı olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde IgG4-İH tanısında yardımcı olabileceği belirtilen diğer laboratuvar parametrelerinden bir tanesi de eozinofili¹ olup, atopisi olmadığı halde laboratuvar sonuçlarında eozinofil yüksekliği saptanan hastalardaki olası etkenin IgG4-İH'ye özgü süreçler olduğu ifade edilmektedir¹⁵. Culver ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada IgG4-İH ile takip edilenlerin %38'inde periferik kanda eozinofili saptanmıştır¹⁶. Ancak hastalarımızın sadece % 6,7'sinde eozinofil yüksekliği olup, sonuçlarımız literatürden farklıdır.

Hastalarımızın ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerindeki² tutulum bölgelerine göre değerlendirdiğimizde en sık tutulumun retroperiton bölgesinde olduğunu saptadık. IgG4-İH retroperiton, baş ve boyun lakrimal veya tükürük bezleri, pankreas ve safra yolları, göğüs ve böbrek tutulumları gibi

klasik tutulumlar dışında diğer birçok farklı yerde tutulum görülebilmektedir. Hastalarımızın üçünde lenfadenopati görülürken, burun-sinüzit, cilt, testis ve hipofiz tutulumu ise birer hastamızda mevcuttu. İki uluslararası kohorttan IgG4-İH için oluşturulan klinik fenotiplere göre¹⁷ hastalarımızı değerlendirdiğimizde en sık mikulicz/sistemik fenotipi (%50) saptanırken, pankreatobiliyer fenotipi (%3,3) ise en az görüldü. Wallace ve ark. ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri için yaptıkları fenotipik değerlendirmede, en sık pankreatobiliyer hastalık fenotipi (%31) görülürken, aortitli veya aortitsiz retroperitoneal fibrozis %24, baş ve boyunla sınırlı hastalık %24 ve sistemik tutulumlu klasik mikulicz sendromu ise %22 oranlarında saptanmıştır¹⁷. Hastalarımızda pankreatobiliyer hastalık fenotipinin az görülmesinin nedeni bu hastaların daha çok gastroenteroloji kliniğinde takip edilmesinden kaynaklanmaktadır.

IgG4-İH tedavisinde birinci basamak tedavi olarak GK önerilmektedir. AZT, mikofenolat mofetil (MMF), MTX, leflunomid, takrolimus, siklosporin A, iguratimod, siklofosfamid ve RTX GK yanıtsız hastalarda mevcut tedaviye eklenebilen ajanlardır¹. Tedavi başlangıcından itibaren kombinasyon tedavisi ise tartışmalı olup, IgG4-İH yönetimi ve tedavisine ilişkin uluslararası kılavuzları geliştiren uzmanlar bu konuda ayrılmaktadırlar. Japonya'daki uzmanların çoğu (%80) başlangıçtan itibaren GK tedavisine ek bir ajanın eklenmesine karşı çıkarken, diğer tüm ülkelerdeki uzmanların çoğu (%76) ise başlangıçta kombinasyon şeklinde tedavi başlanması yaklaşımını önermektedirler¹⁸. Wang ve ark. tarafından yapılan 215 hastayı içeren prospektif bir çalışmada hastaların %20,8'i GK monoterapisi ile remisyon indüksiyonunda başarısız olurken, bu oran GK ile birlikte başka bir ajanın kombine edildiği tedavi rejiminde %7,2 olarak saptanmıştır¹⁹. Yunyun ve ark. (20) tarafından yapılan başka bir çalışmada GK ve MMF ile kombinasyon tedavisinin GK monoterapisine göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarımızın testis tutulumu olup tedavisiz takip edilen bir hasta hariç hepsine başlangıç tedavisi olarak GK başlanmıştır. Altı (%20) hastada başlangıçta ve idamede sadece GK tedavisi ile devam edilirken, hastalarımızın çoğunluğunda (% 60) tedavi başlangıcından itibaren GK ve ek bir immünsupresif tedavi şeklinde kombine tedavi kullanılmıştır. GK ile birlikte ek ajan verilerek kombine tedavinin daha sık kullanılmamızdaki en önemli etkenler, hastalarımızın çoğunluğunda ek komorbiditelerin olması ve yaşlı hasta grubu olması nedeniyle olası GK kullanımına bağlı osteoporoz ve diğer yan etkilerden kaçınabilmek için GK tedavisini daha hızlı azaltabilmek ve bu nedenle oluşabilecek nüklere engel olmaktır.

IgG4-İH aktivitesinin belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nüks gelişimini ön görmede

laboratuvar belirteçlerinin önemiyle ilgili bilgilerimiz hala kısıtlıdır¹. RTX tedavisi alan 10 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıçtaki serum IgG4 düzeylerindeki yüksek değerlerin hastalık aktivitesini gösterdiği ve verilen kürler sonrası serum IgG4 düzeylerinde düşüş olduğu ifade edilmiştir²¹. Başlangıçta daha yüksek serum IgG4 seviyelerinin, IgG4-İH'de nüksleme ile ilişkili olduğu bildirilse de²², başka bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış, klinik olarak aktif IgG4-İH'ye sahip hasta grubunun yaklaşık %50'sinde normal serum IgG4 konsantrasyonları saptanmıştır⁹. IgG4-İH'de nüksü etkileyen faktörlerin değerlendirildiği Türkiye'de yapılan bir çalışmada; hastalardaki alerji öyküsü, sigara kullanımı, Ig E yüksekliği, eozinofili, kreatinin yüksekliği ve hastalık süresinin uzunluğu nüksle ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan yaş, cinsiyet ve akut faz reaktanlarının nüksle ilişkisi saptanmamıştır²³. Çalışmamızda nüksle ilişkili faktörler açısından değerlendirme yaptığımızda bu literatürle uyumlu olarak yaş, cinsiyet ve akut faz reaktanlarındaki yükseklikle nüks arasında ilişki yokken, takip süresinin uzun olması nüksle ilişkilidir. Takip süresi uzun olan hastalarda daha fazla nüks görmemizdeki etkenlerin, IgG4-İH idame tedavi süreleriyle ilgili net veriler olmaması nedeniyle, takiplere uzun süre devam eden hastalarda medikal tedavilerin azaltılması ve takip süresi kısa olanlarda ise tedavi azaltılması sırasındaki olası nükslerin değerlendirilememesi olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan, IgG4 yüksekliğinin hastalık aktivitesi ve nüksle etkisiyle ilgili literatürde farklı sonuçlar olmakla birlikte, çalışmamızda nüksle IgG4 yüksekliği arasında ilişki bulamadık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; IgG4-İH hemen hemen her organı tutabilen bir hastalık olup, çalışmamızın sadece tek merkez bir romatoloji kliniğinde, az sayıda hasta ile retrospektif olarak yapılmasıdır. Diğer taraftan takip sürelerinin kısa olması, nüks oranlarının belirlenmesini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak; her ne kadar ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri ve kapsamlı revize tanı kriterleri yayımlanmış olsa da serum IgG4 düzeylerinin normal olabilmesi, hastalığa özgü laboratuvar belirteçlerinin olmaması ve ilgili organ tutulumundan her zaman biyopsi ile patoloji sonuçlarının elde edilememesi gibi nedenlerle hala IgG4-İH tanısında zorluklar yaşayabilmekteyiz. IgG4-İH literatürde düşük sıklıklarda bildirilse de klinisyenlerin hastalığı tanıma tecrübelerinin artmasıyla orantılı olarak bu oranlar artacaktır. IgG4-İH tanısıyla takip edilen hastalarda takip süresinin artması nüksle ilişkili olup, nüksü etkileyen faktörlerin daha net olarak belirlenebilmesi için daha fazla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 10.10.2023
Karar No: 2023-19/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369:m1067. *Published* 2020 Jun 16. doi:10.1136/bmj.m1067
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):7-19. doi:10.1002/art.41120
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):1-14. doi:10.1007/s10165-011-0508-6
4. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-533. doi:10.1080/14397595.2020.1859710
5. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:259408. doi:10.1155/2012/259408
6. Wang Y, Zhao Z, Gao D, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1513-1520. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.010
7. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1812-1819. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f7266b
8. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):262. *Published* 2017 Dec 1. doi:10.1186/s13075-017-1467-x
9. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205
10. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):49-56. doi:10.1097/MD.0b013e3182433d77
11. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z
12. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3785. doi:10.1097/MD.0000000000003785

İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık

13. Wei B, Guo Y, Ou X, et al. Clinical Significance of Serum IgG4 in the Diagnosis and Treatment Response of IgG4-Related Disease in Adults of Southwest China: A Retrospective Study. *Ann Lab Med.* 2023;43(5):461-469. doi:10.3343/alm.2023.43.5.461
14. Xia CS, Fan CH, Liu YY. Diagnostic performances of serum IgG4 concentration and IgG4/IgG ratio in IgG4-related disease. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2769-2774. doi:10.1007/s10067-017-3685-7
15. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy.* 2014;69(2):269-272. doi:10.1111/all.12320
16. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1444-1452.e6. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.007
17. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):406-412. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214603
18. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-1699. doi:10.1002/art.39132
19. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):65. Published 2018 Apr 10. doi:10.1186/s13075-018-1567-2
20. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):52-60. doi:10.1093/rheumatology/key227
21. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):57-66. doi:10.1097/MD.0b013e3182431ef6
22. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, et al. Risk factors of relapse following glucocorticoid tapering in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):186-189.
23. Aydın Tufan M., Kaşkari D. İmmünglobülin G4 ilişkili hastalıkta nüksü etkileyen faktörler: retrospektif bir analiz. *J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac.* 2022; 3(4): 306-310.

Hidrojen Sülfid Donörü Sodyum Hidrojen Sülfür'ün *In Vitro* Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Aysun ÖZBAY ÖNAL¹, Mustafa ÖNAL²

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörlerinin hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri mevcuttur. Gazotransmitterler yara iyileşme sürecinde etkinliği gösterilmiş sinyal molekülleridir. Gazotransmitter ailesinin bir üyesi olan H₂S'in in vivo çalışmalarda yara iyileşmesinde düzenleyici bir molekül olarak görev aldığı bildirilmektedir. H₂S'in yara iyileşme sürecinde çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla indirekt etkisinin olduğu görülmektedir. Bu çalışmada H₂S'in indirekt etkisinden ziyade direkt etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu bağlamda H₂S donörü olan NaHS'in in vitro yara iyileşmesinde fonksiyon gösteren çeşitli genlerin ekspresyon düzeylerine olan etkisi değerlendirilmiştir. İmmortalize insan keratinosit hücreleri 50µg, 25µg, 10µg, 5µg, 1µg konsantrasyonda NaHS ile 24, 48 ve 72 saat boyunca inkübe edilmiş ve MTS analizi ile hücre canlılığı belirlenmiştir. TGF-β1, TGF-β3, VEGF ve K17 gen ifadelerindeki değişimler qRT-PCR yöntemiyle belirlenerek elde edilen veriler ΔΔCT metodu ile hesaplanmıştır. Hücre canlılığı açısından farklı konsantrasyonlarda uygulanan NaHS'in 1µg'lık dozunun toksik olmayan doz olduğu belirlenmiştir. NaHS uygulamasının K17 mRNA ekspresyonunu anlamlı düzeyde arttırırken TGF-β1, TGF-β3 ve VEGF ekspresyonunda anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. NaHS'in in vitro yara iyileşmesi üzerine direkt etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: H₂S, NaHS, Yara iyileşmesi.

Investigation of the Effect of Hydrogen Sulfide Donor Sodium Hydrogen Sulfide on *In Vitro* Wound Healing

ABSTRACT

In the wound healing process, various biological activities such as cell proliferation, cell differentiation, and cell death are mediated by growth factors. Gasotransmitters are signaling molecules that have been shown to be effective in the wound healing process. H₂S, a member of the gasotransmitter family, is reported to function as a regulatory molecule in wound healing in in vivo studies. The indirect effect of H₂S in the wound healing process is observed through the activation of various signaling pathways. This study investigates whether H₂S has a direct effect rather than an indirect effect. In this context, the impact of NaHS, an H₂S donor, on the expression levels of various genes involved in in vitro wound healing has been evaluated. Immortalized human keratinocyte cells were incubated with NaHS at concentrations of 50 µg, 25 µg, 10 µg, 5 µg, and 1 µg for 24, 48, and 72 hours and cell viability was determined by MTS analysis. Changes in the expression of TGF-β1, TGF-β3, VEGF and K17 genes were determined using qRT-PCR, and the data were calculated using the ΔΔCT method. In terms of cell viability, it was determined that the 1µg dose of NaHS is a non-toxic dose. While NaHS application significantly increased K17 mRNA expression, it didn't cause significant changes in TGF-β1, TGF-β3 and VEGF expression. It was concluded that NaHS doesn't have a direct effect on in vitro wound healing.

Keywords: H₂S, NaHS, Wound healing.

Geliş Tarihi: 14.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 13.Aralık.2023

Aysun ÖZBAY ÖNAL
İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Beşyol, İnönü Cd. No:38, 34295,
Küçükçekmece
İstanbul
Tel: 0531 212 83 82
E-posta: ozbaysun@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Aysun ÖZBAY ÖNAL: 0000-0003-4904-316X
Mustafa ÖNAL: 0000-0003-4703-856X

Yara, canlı bir dokunun anatomik ve işlevsel bütünlüğünün bozulması sonucu mevcut fizyolojik faaliyetlerinin ortadan kalktığı bir durumdur. Yara iyileşmesi, çeşitli sebeplerden ötürü yaralanmanın hemen ardından başlayan fizyolojik, biyokimyasal ve hücrel olaylar ile doku bütünlüğünün yeniden kazanıldığı bir süreçtir.

Yara iyileşme sürecinde keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositler gibi çeşitli hücreler görev almaktadır. Bu süreçte doku bütünlüğünün onarımı 3 aşamada gerçekleşir: 1) hemostaz ve inflamasyon 2) proliferasyon, 3) maturasyon ve dokunun yeniden yapılanması¹. Hemostatik süreçte, vasküler kontraksiyon, trombosit tıkaçı oluşumu,

fibrin oluşumu ve fibrinolizis olmak üzere 4 ana mekanizma işlemektedir. Hemostazı takiben artmış vasküler geçirgenlik, kemotaktik faktörlerin salınımı ile hücrelerin yara bölgesine göçü, sitokin ve büyüme faktörlerinin ortama salınması ve göç eden hücrelerin aktive olmasıyla inflamasyon başlar. İnterlökin-1 (IL-1), Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) salınımı nötrofillerin göçünü uyarır. Keratinositlerde, makrofaj kemoatraktan proteini (MCP-1) indüklenir. Makrofajların yara alanına gelmesiyle Matris Metalloproteinaz-1,2,3 ve 9 (MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9) proteazları salgılanır. Beraberinde makrofajlar TGF- β , Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ile hücre proliferasyonunu, matris sentezini ve anjiyogenezi sağlar. Lenfositler yara en son infiltrat olmakla birlikte, interlökin-2 (IL-2) eksprese ederek fibroblastların aktivasyonunda rol oynar. Proliferasyon evresi; fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiyogenezis ve epitelizasyondan oluşur. Doku devamlılığının tekrardan sağlandığı bu evrede trombositler ve aktive makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle yara bölgesindeki fibroblast ve endotel hücreleri çoğalır. Endotel hücrelerinin çoğalması anjiyogenezi başlatır. Maturasyon ve dokunun yeniden yapılandığı son evrede ise kollajen birikimi gerçekleşir. Yara bölgesinde sentezlenen fibronektin ve tip 3 kollajen erken matris iskeletini oluşturur. Ardından glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar matris bileşenlerini oluşturur. Tip 1 kollajen ise son matristir. Yeniden yapılanma sürecinde aşırı sentezlenen kollajenin metalloproteinazlar tarafından yıkımı gerçekleşir. Kollajen sentezi ve yıkımı dengeye ulaşır. İç içe geçmiş olan bu evrelerde bir aşamadan diğerine ilerleme, inflamatuvar araçlar (sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar vb.), gazotransmitterler (nitrik oksit ve hidrojen sülfid) ve hücre elementleri tarafından düzenlenmektedir².

Hidrojen sülfid (H₂S), nitrik oksit (NO) ve karbon monoksitle (CO) birlikte gazotransmitter ailesinin üçüncü üyesidir. Fizyolojik olarak H₂S, 3 enzim; sistiyonin-gama-liyaz (CSE), sistiyonin-beta-sentaz (CBS) ve 3-merkaptopiruvat sülfürtransferaz (3-MST) tarafından katalize edilen reaksiyonlarda amino asit L-sisteinden üretilir³. H₂S, fizyolojik koşullarda üçte biri ayrılmamış, üçte ikisi hidrojen iyonu (H⁺) ve hidrojen sülfid (HS⁻) iyonu şeklinde ayrılmış halde bulunur. Deneysel çalışmalarda gaz halinde bulunan H₂S'in kullanılabilirliğini kolaylaştırmak amacıyla katı formda H₂S donörleri üretilmiştir. NaHS (sodyum hidrojen sülfür) ve Na₂S (sodyum sülfid) biyolojik çalışmalarda en sık kullanılan sülfid tuzlarıdır ve donör olarak adlandırılmaktadır. NaHS fizyolojik koşullarda Na⁺ ve HS⁻ olarak ayrışır ve HS- ortamdaki H⁺ ile birleşerek H₂S oluşur. Bu nedenle

NaHS iyi bir H₂S donörü olarak kabul edilmektedir. Sentetik donörlerle kıyaslandığında NaHS fosfat tamponunda 10 saniyede serbestleşir. Ayrıca konsantrasyon açısından bakıldığında NaHS 40 kat daha fazla konsantrasyona sahiptir⁴.

H₂S'in vazodilatasyon, kardiyomiyositlerde ve vasküler endotel hücrelerde apoptozun inhibisyonu, anjiyogenezi uyarma, anti-inflamatuvar etki ve oksidatif strese bağlı doku hasarını hafifletme gibi birçok fizyolojik aktivitesi bulunmaktadır^{5,6}. Bununla birlikte H₂S'in yara iyileşmesinde düzenleyici bir molekül olduğu görülmektedir. Özellikle CSE'nin yara sürecinde önemli olan damar sistemindeki H₂S üretiminde rol oynayan ana enzim olduğu görülmektedir. H₂S' in mide ülseri iyileşmesini ve derideki yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir^{7,8}. H₂S' in diyabetik yara dokusundaki endotel progenitor hücrelerin (EPC) bozulmuş olan fonksiyonlarını düzelttiği de bildirilmektedir⁹. Bununla birlikte H₂S salan hidrojenlerin diyabetik yara iyileşmesinde inflamasyonu azalttığı, anjiyogenezi ve kollajen birikimini stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konulmuştur¹⁰. Ayrıca H₂S gazının inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskıladığı, anjiyogenezi uyardığı, kutanöz yaraların in vivo iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmektedir¹¹. H₂S'in yara iyileşmesinde rol oynayan VEGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu modüle edebildiği çalışmalarda ortaya konulmuştur¹²⁻¹⁵.

Yara iyileşme sürecinde, VEGF ekspresyonunun izlenmesi anjiyojenik tepkinin anlaşılmasına imkan sağlar. Anjiyogenez yara bölgesine besin ve oksijen sağlanması, hücre proliferasyonu ve göçünün desteklenmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte TGF-beta ailesi üyeleri de hücre göçünü, hücre dışı matris birikimini ve genel doku onarımını etkiler¹⁶. Diğer yandan K17 ekspresyonunun incelenmesi, yara kapanması sırasında epidermisteki ana hücre türü olan keratinositlerin aktivasyonunun ve göçünün değerlendirilmesine yardımcı olur¹⁷. Dolayısıyla in vivo çalışmalarda H₂S'in yara iyileşmesinde ki indirekt etkileri göz önüne alındığında, bu çalışmada; in vitro yara modelinde H₂S donörü olan NaHS'in yara iyileşmesinde fonksiyon gösteren çeşitli genlerin (TGF- β 1, TGF- β 3, VEGF ve K17) ekspresyon düzeylerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

Immortalize insan keratinosit hücreleri (HaCaT) Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü'nden temin edilmiştir. Hücreler %10 FBS (Gibco, A.B.D), %1 antibiyotik antimikotik (penisilin, streptomisin, amfoterisin) (Gibco, A.B.D) içeren

NaHS'in in Vitro Yara İyileşmesine Etkisi

yüksek glikozlu DMEM (Gibco, A.B.D) besiyeri ile çoğaltılarak %5 CO₂ içeren nemli ortamdaki 37 °C'lik inkübatörde kültüre edilmiştir.

Ticari olarak satın alınan NaHS (Sigma-Aldrich, USA) serum fizyolojik içerisinde 250 µg/mL olacak şekilde hazırlanmış olup, 0.22 µm filtreden geçirilerek kullanılmıştır.

Sitotoksikite Testi

NaHS'in hücreler üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla, hücreler 96 kuyucuklu mikrolakalara 5x10³ hücre/kuyucuk olacak şekilde 100 µl besiyeri içerisinde ekim yapılmıştır. Hücrelerin mikrolakaya yüzeyine tutunabilmesi için ekim yapılan mikrolakalar 24 ± 2 saat süre ile inkübatörde (37 °C'de %5 CO₂) inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin ardından besiyeri kuyucuklardan uzaklaştırılıp, son hacim 100 µl olacak şekilde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan NaHS (50µg, 25µg, 10µg, 5µg, 1µg) kuyucuklara eklenmiştir. Hücreler 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Pozitif kontrol grubundaki hücreler %20'lik DMSO ile, negatif kontrol grubundaki hücreler sadece besiyeri ile inkübe edilmiştir. İnkübasyonların ardından hücre canlılığı MTS testi [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulphophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt, Promega, A.B.D] ile ölçülmüştür. Toz halinde bulunan MTS'nin stok solüsyonu (5mg/ml) PBS içerisinde hazırlanmıştır. Stok MTS solüsyonu PBS/Glikoz ile 1:10 oranında seyreltilerek son hacim 100 µl olacak şekilde kuyucuklara eklenmiştir. İki saatlik inkübasyonun ardından (37 °C'de %5 CO₂) mikrolakalar 490 nm dalga boyunda mikrolakaya okuyucu (BioRad, A.B.D) ile ölçülmüştür. Deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

In vitro Yara Modeli Oluşturma

Yara modeli NaHS'in direkt olarak yara kapanması üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılmıştır. Hücreler 1x10⁶ olacak şekilde 6 kuyucuklu plakaya ekilmiş olup, tutunmaları için 24 saat inkübatörde (37 °C'de %5 CO₂) inkübasyona bırakıldıktan sonra in vitro yara modeli ve deney grupları oluşturulmuştur. Ertesi gün hücre üzerindeki besiyeri uzaklaştırılarak hücreler PBS (Gibco, A.B.D) ile yıkanmıştır. Hücreler üzerine 500 µl PBS eklenerek 1000 µl pipet ucu ile her bir kuyucuğa dikey çizik atılarak in vitro yara modeli oluşturulmuştur. Hücreler PBS ile yıkandıktan sonra besiyeri içerisinde toksik olmayan NaHS konsantrasyonu (1µg) hücre üzerine eklenmiştir. Görüntüler canlı hücre görüntüleme sistemi (Carl Zeiss Microscopy, ABD) ile 48 saat boyunca kaydedilmiştir. Boşluk kapatma aşağıdaki denkleme göre yara kapanma oranını belirlemek için Image J yazılımı ile ölçülmüştür:

$$\text{Yara Kapanma Yüzdesi} = [1 - (Gi - Gf) / Gi] \times 100$$

Gi kenarlar arasındaki başlangıç boşluğunu, Gf ise kenarlar arasındaki son boşluğu temsil etmektedir.

RT-PCR Analizi

NaHS'in HaCaT hücrelerinde VEGF, TGF-β1, TGF-β3 ve K17'nin mRNA ekspresyon seviyelerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Normalizasyon amaçlı housekeeping olarak GAPDH kullanılmıştır. Genlere ait primer dizileri Tablo I'de yer almaktadır. Primerler BLAST online kullanılarak tasarlanmıştır. Ulusal Biyoteknoloji Enstitüsü Merkezi'nden (NCBI, Bethesda, MD, ABD) ve Sentegen (Ankara, TR) tarafından sentezlenmiştir. Doz ve kontrol gruplarından Trizol Reagent (Sigma A.B.D) kullanılarak RNA izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen RNA örneklerinden üretici firmanın (Roche, İsviçre) talimatları doğrultusunda cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. cDNA sentezi tamamlandıktan sonra VEGF, TGF-β1, TGF-β3 ve K17 için zincir reaksiyonu amplifikasyonları, SYBR Green temelli reaksiyon karışımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normalizasyon amaçlı GAPDH referans gen olarak kullanılmıştır. GAPDH mRNA'nın normalizasyonundan sonra, örneklerin gen ekspresyon seviyelerini ölçmek için karşılaştırmalı eşik (CT) metodu (ΔΔCT metodu) kullanılmıştır. Gen ekspresyonundaki oransal değişiklikler 2^{-ΔΔCT} denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo I. Genlere ait primer dizileri.

Gen Adı	Primer Dizisi
TGFβ1	F 5' CAAGTGGACATCAACGGGT 3' R 5' CCGTGGAGCTGAAGCAATA 3'
TGFβ3	F 5' TGGCTGTTGAGAAGAGAGTCC 3' R 5' TCATCCTCATTGTCCACGCC 3'
K17	F 5' CATGCAGGCCTTGGAGATAGA 3' R 5' CACGCAGTAGCGTTCTCTGT 3'
VEGF	F 5' CACCATGCAGATTATGCGGA 3' R 5' GTTGTGCTGTAGGAAGCTCA 3'
GAPDH	F 5' GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG 3' R 5' ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA 3'

İstatistiksel Analiz

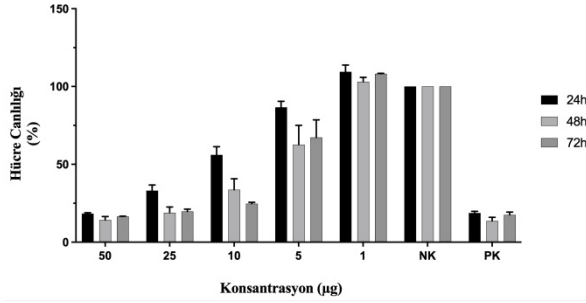
Deney grupları arasındaki karşılaştırmalarda Bonferroni testi ile çift yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmış olup çoklu karşılaştırmalar GraphPad Prism 9.0 istatistik programı (GraphPad Software, La Jolla, CA, ABD) ile yapılmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

NaHS'in Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

HaCaT hücreleri farklı konsantrasyonlarda hazırlanan NaHS (50µg, 25µg, 10µg, 5µg, 1µg) ile 24, 48 ve 72

saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben NaHS'in zamana ve doza bağlı olarak hücre canlılığı üzerine etkisi MTS yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hücre proliferasyonu açısından 48. ve 72. saatler arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı için yara modeli analizinde 48 saatlik uygulama yapılmıştır. (Şekil 1). Analiz sonucunda 1µg NaHS toksik olmayan doz olarak belirlenmiştir.

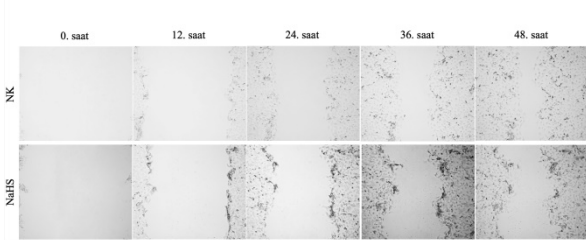


Şekil 1.

Farklı konsantrasyonlarda uygulanan NaHS'in HaCaT hücrelerinin 24, 48 ve 72 saat sonundaki hücre canlılığı üzerindeki etkisinin MTS analizi ile gösterilmesi (NK: negatif kontrol, PK: pozitif kontrol).

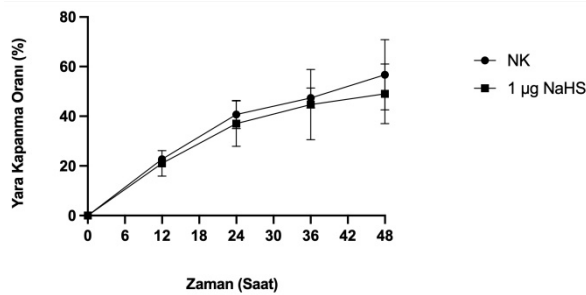
NaHS'in İn Vitro Yara Modeli Üzerine Etkisi

Pipet ucu yardımı ile oluşturulan yara alanlarının kapanma oranları hesaplanmıştır. 48 saat boyunca 1 µg NaHS uygulamasının negatif kontrol ve deney grubu arasında yara kapanması açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2.

NaHS uygulaması sonrası HaCaT hücrelerinde yara kapanma alanlarının inverted mikroskopik görüntüleri, 10X (NK: negatif kontrol).

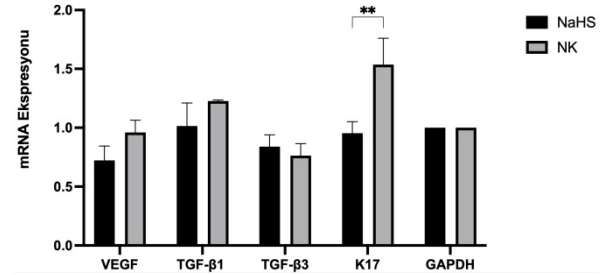


Şekil 3.

İn vitro yara modeli analiz ile HaCaT hücrelerinde toksik olmayan NaHS (1 µg) uygulaması grafiği.

NaHS'in VEGF, TGF-β1, TGF-β3 ve K17 mRNA Ekspresyonları Üzerine Etkisi

NaHS'in HaCaT hücrelerinde VEGF, TGF-β1, TGF-β3 ve K17'nin mRNA ekspresyon seviyelerine olan etkisi RT-PCR analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada HaCaT hücrelerinde 1 µg NaHS uygulamasının gruplar arasında K17 mRNA ekspresyonunu arttırdığı, VEGF, TGF-β1 ve TGF-β3 mRNA ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4.

NaHS'in 1 µg konsantrasyonda 48 saat boyunca uygulandığı HaCaT hücrelerinde gen ekspresyon seviyelerindeki değişim ($p < 0.05$) (NK: negatif kontrol).

Tartışma ve Sonuç

Yara iyileşmesi, hücre içi ve hücre dışı matris olmak üzere çeşitli hücrel etkileşimleri içerir. Bu süreçte başta keratinositler olmak üzere fibroblastlar, endotel hücreleri, büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve eikosanoidler faaliyet gösterir¹⁸. Yapılan çalışmalarda yara iyileşme sürecine dair bazı noktalar detaylı olarak belirtilmiş olsa da hala tam olarak açıklanamayan bölümleri mevcuttur. Bu noktada yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla tıbbi ilaçlar ve alternatif yeni ürünler araştırılmaya devam edilmektedir. Bu açıdan kullanılan ve araştırılan pek çok ajanın ana hedefi hücre proliferasyonunu, kollajen sentezini, anjiyogenezi arttırmak ve epitelizasyonu hızlandırmaktır⁹. Bu çalışmada in vitro ortamda NaHS etkisinde TGF-β1, TGF-β3, VEGF ve K17'nin HaCaT hücrelerindeki ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır.

TGF-beta ailesi üyeleri; hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve yara iyileşmesinde rol oynayan çok işlevli sitokinlerdir. Özellikle TGF-β1 ve TGF-β3'ün hücre göçünde, hücre sinyalizasyonunda ve dokunun yeniden şekillenmesinde rol oynadığı bilinmektedir¹⁹. TGF-β1'in ana depolama yeri trombositler olup, yaralanmaya akut yanıtta TGF-β1 salınımı gerçekleşir. TGF-β1 salınımı, fibroblast hücrelerinden kollajen sentezinin artmasına ve keratinosit hücrelerinin migrasyonunu artırarak epitelizasyonun yeniden oluşmasına katkıda bulunur. TGF-β1, yara iyileşmesinde epitelizasyon başladıktan sonra yüksek seviyelerde bulunurken, TGF-β3 sürecin başlarında,

NaHS'in in Vitro Yara İyileşmesine Etkisi

özellikle göç eden epidermiste yüksek seviyelerde görülür²⁰. TGF- β 1, ekstrasellüler matris birikimine yol açarak skar dokusu oluşumunu uyarır. TGF- β 3'ün ise skar dokusu oluşumunu azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır^{21,22}. TGF- β 3'ün epitelizasyonun yeniden oluşmasını etkilemeden keratinosit proliferasyonunu yavaşlattığı bildirilmektedir²³. Bu noktada epitelizasyonun belirleyici etkisinin proliferasyon değil, keratinosit göçü olduğu görülmektedir. Keratinositler dışındaki hücrelerden salgılanan TGF- β 1, yara iyileşmesinin erken dönemlerinde önemli olmakla birlikte, keratinositlerdeki azalmış ekspresyonu kronik yaralara katkıda bulunabilir. TGF- β 3'ün yara iyileşmesinin sonraki aşamalarında hücre göçünün kontrol edilmesinde de önemli olduğu görülmektedir. Dolayısıyla TGF- β 1 ve TGF- β 3'ün ifadesinin analiz edilmesi yara kapanmasına katkılarının anlaşılmasına yardımcı olur. Literatürde NaHS ve TGF- β ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. NaHS'in TGF- β 1 ekspresyonunu azaltarak böbrek dokusu fibrozunu iyileştirdiği bildirilmektedir²⁴. Başka bir çalışmada diyabetik nefropatide NaHS'in TGF- β 1 ekspresyonunda azalmaya sebep olarak vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği görülmektedir¹². Farklı bir çalışmada NaHS'in TGF- β 1/Smad3 sinyal yolağını inhibe ederek insan kardiyak miyofibroblastların proliferasyonunu, migrasyonunu ve hücre siklusunun ilerlemesini baskıladığı bildirilmektedir²⁵. Ayrıca NaHS'in sistemik skleroz ile ilişkili deri ve akciğer fibrozisi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada da yüksek dozdaki NaHS'in TGF- β 1 ekspresyonu dahil olmak üzere çeşitli fibrozis biyobelirteçlerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı, bu etkisinin düşük doz NaHS uygulanan gruplarda anlamlı etkilere yol açmadığı görülmektedir²⁶. Bununla birlikte NaHS'in hipoksi altındaki sıçanların pulmoner arterlerinde TGF- β 3 ekspresyonunda azalmaya yol açarak hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu önleyici etkisinin olduğu belirlenmiştir¹³. Çalışmamızda RT-PCR analizi ile NaHS'in HaCaT hücrelerinde TGF- β 1 ve TGF- β 3 mRNA ekspresyon seviyelerine olan etkisi değerlendirilmiştir. HaCaT hücrelerinde H₂S donörü 1 μ g NaHS uygulamasının TGF- β 1 ve TGF- β 3 mRNA ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir.

VEGF, yara iyileşmesinde etkili olan önemli bir büyüme faktörüdür. Anjiyogenezi, kollajen birikimini ve epitelizasyonu indüklemeye gibi etkileri bulunmaktadır. VEGF'in, endotel hücrelerinde CSE ekspresyonunu up regüle ederek H₂S sentezini artırıcı yönde etki gösterdiği bildirilmektedir. Hem endojen hem de eksojen H₂S'in (in vitro: <200 μ M; in vivo: <200 μ mol/kg/gün), K_{ATP} kanalları, PI3K/AKT yolağı ve mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı aracılığıyla pro-anjiyojenik etki gösterdiği görülmektedir^{14,15}. Farklı çalışmalarda NaHS'in in vitro ortamda endotel hücrelerinde proliferasyonu,

migrasyonu ve tübül benzeri yapı oluşumunu hızlandırdığı da bildirilmektedir¹⁴. CSE'in farmakolojik olarak inhibisyonu sonrasında VEGF ile indüklenen anjiyogenezin bloke olduğu bildirilmektedir^{8,27}. Bu anlamda farklı çalışmalara bakıldığında NO, sentezinin inhibe edildiği durumda yara iyileşme sürecinin bozulmasıyla VEGF düzeylerinde azalma olduğu görülmektedir²⁸. Yara iyileşme sürecinde olumlu etkileri bulunan polisakkarit hidrojel, EGF düzeylerini artırırken, VEGF düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmektedir²⁹. NaHS'in pro-anjiyojenik etkilerinin olduğunu bildiren çalışmaların aksine bu çalışmada NaHS ile inkübe edilen HaCaT hücrelerinde, büyüme faktörlerinden VEGF mRNA ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığa yol açmadığı belirlenmiştir.

Yaralanmayı takiben epidermisi yeniden dolduran keratinositler, değişen keratin profillerini eksprese ederler³⁰. K17, bir hücre iskeleti proteini olup insan epitelial hücre çoğalmasının bir belirteçidir^{31,32}. Yüksek K17 ekspresyonu, hücre migrasyonunun desteklenmesinde ve yara bölgesinde epitel tabakasının yeniden oluşmasında aktif bir rol oynamaktadır. Yara iyileşmesinde K17 eksprese eden hücrelerin cilt yüzeyine göçü 48 saatte gerçekleşmektedir³³. H₂S'in yara iyileşmesinde inflamatuvar, anjiyojenik ve epitelizasyon süreçlerinde önemli bir hücre tipi olan keratinosit çoğalması ve farklılaşması üzerine etkisi olduğu görülmektedir. Artan dozlarda ekzojen olarak uygulanan H₂S'in, keratinosit farklılaşmasını tetiklediği bildirilmektedir⁹. Cilt yaralanmasında aktifleşen keratinositler bir dizi alarmin proteini salgılayarak hızlı ve spesifik bir immün yanıt oluştururlar. Son yapılan çalışmalarda K6/16/17 temel erken bariyer alarminleri olarak tanımlanmıştır. Bu keratinlerin epidermal bariyerdeki değişime bağlı olarak ekspresyonlarının arttığı, keratinositlerin hiperproliferasyonuna ve immün aktivasyonuna katkıda buldukları bilinmektedir¹⁷. Çalışmamızda kullanılan hücreler keratinosit hücreleridir. Bu nedenle ekspresyon seviyesinde oluşan farklılık hücrelerin kendi mekanizmalarından da kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca in vitro çalışmalarda nükleer faktör eridroid-2 (Nrf2)'nin hem primer insan keratinositlerinde hem de HaCaT hücrelerinde K6, K16 ve K17 ekspresyonunu arttırdığı, keratinosit proliferasyonunu desteklediği bildirilmektedir^{34,35}. H₂S, Nrf2'nin doğrudan bir aktivatörü olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır³⁶⁻³⁸. NaHS'in tek başına Nrf2'yi aktive ettiği görülmektedir³⁶. Bu anlamda NaHS'in K17 mRNA ekspresyonu üzerine etkisi değerlendirildiğinde 1 μ g NaHS uygulanan grupta K17 mRNA ekspresyonunda ki artış Nrf2 aktivasyonundan kaynaklanıyordaki olabilir.

Sonuç olarak H₂S'in toksik etkilerinin de olduğu göz önüne alındığında HaCaT hücrelerinde NaHS'in

toksik olmayan dozu 1 µg olarak belirlenmiştir. 48 saat boyunca uygulanan 1 µg NaHS dozunun in vitro yara modelinde olumlu bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu durum in vivo çalışmaların aksine NaHS'in yara iyileşmesine direkt olarak etki etmediğini göstermektedir. Çalışmamızda NaHS'in yara iyileşmesi üzerindeki etkisi iki boyutlu hücre kültüründe değerlendirilmiştir. Bu açıdan hücre seviyesinde yapılan in vitro çalışmalar gerçek kompleks doku yapılarını, hücre-toksin etkileşimlerini veya sistemik etkileri birebir yansıtmayabilirler. Ayrıca in vitro kültürlerde oluşturulan hücresele ortamlar kompleks doku içerisindeki hücresele mekanizmalardan farklılık gösterebileceğinden yara iyileşme sürecini göstermekte kısıtlı kalabilirler. Bu nedenle laboratuvar ortamında elde edilen sonuçlar klinik uygulamalar için doğrudan uyarlanamayabilir ancak bir ön veri oluşturabilir. Bununla birlikte deney koşullarında NaHS'e bağlı toksik gaz çıkışı sebebiyle yüksek konsantrasyonların ve uzun sürelerin değerlendirilememesi çalışmayı sınırlayan faktörlerden biri olmuştur. Bu limitasyonlar göz önüne alındığında, NaHS'in yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini daha geniş bir bağlamda anlamak için in vitro ortamda daha korunaklı çalışma şartları oluşturulması, daha uzun zamanda gözlem yapılması, farklı hücreler üzerinde analiz edilmesi ve üç boyutlu kültür modellerinde yara modellerinin çalışılması NaHS'in etkinliğinin değerlendirilmesinde pozitif katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Hücre kültürü çalışması olduğundan dolayı etik kurul izni gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V, J. Int. Med. Res. 2009; 37, 1528–1542.
2. Broughton G.I.I, Janis J.E, Attinger C.E, Plast. Reconstr. Surg. 2006;117.
3. Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Nagahara N. & Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopurinate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. J. Biochem 2009;146, 623–626.
4. Li L, Rose P and Moore P. K. Hydrogen sulfide and cell signaling. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2011;51,169-167.
5. S.A. Coavoy-Sánchez, S.K. Costa, M.N. Muscará, Hydrogen sulfide and dermatological diseases, Br. J. Pharmacol. 2019;177 (4),857–865.
6. R.M. Osipov, M.P. Robich, J. Feng, Y. et. al.Effect of hydrogen sulfide in a porcine model of myo- cardiac ischemia-reperfusion: comparison of different administration regimens and characterization of the cellular mechanisms of protection, J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009;54 (4),287–297.
7. Wallace JL, Dickey M, McKnight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. FASEB J 2007;21:4070–4076
8. Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106: 21972–21977.
9. Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, et al. Topical Simvastatin Accelerates Wound Healing in Diabetes by Enhancing Angiogenesis and Lymphangiogenesis. Am J Pathol 2012;181:2217- 24.
10. Liu X, Han X, Shang Y, et. al. Hydrogen sulfide releasing poly(γ -glutamic acid) biocomposite hydrogel with monitoring, antioxidant, and antibacterial properties for diabetic wound healing. International Journal of Biological Macromolecules 253 (2023) 127053.
11. Zhang Y, Yue T, Gu W, et. al. pH-responsive hierarchical H₂S-releasing nano-disinfectant with deep-penetrating and anti-inflammatory properties for synergistically enhanced eradication of bacterial biofilms and wound infection. Journal of Nanobiotechnology (2022) 20:55.
12. Wang F-Z, Zhou H, Wang H-Y. et. al. Hydrogen sulfide prevents arterial medial calcification in rats with diabetic nephropathy. BMC Cardiovasc Disord 2021;21:495
13. Hongfang J, Ying S, Chaoshu T. et.al. Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling Life Sciences 2006;78,1299–1309 .
14. Cai WJ, Wang MJ, Moore PK et. al. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation. Cardiovasc Res 2007;76: 29–40.
15. Wu D, Li M, Tian W. Et. al. Hydrogen sulfide acts as a double-edged sword in human hepatocellular carcinoma cells through EGFR/ ERK/MMP-2 and PTEN/AKT signaling pathways. Sci Rep 2017;7: 5134.
16. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16(5):585– 601.
17. Zhang X, Yin M and Zhang L-J. Keratin 6, 16 and 17—Critical Barrier Alarmin Molecules in Skin Wounds and Psoriasis. Cells 2019, 8, 807.
18. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Loeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:35-41.
19. Peplow PV, Chatterjee MP. A review of the influence of growth factors and cytokines in in vitro human keratinocyte migration. *Cytokine*. 2013;62:1–21.
20. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen*. 2016;24(2):215-22.
21. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF- β 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *Journal of Cell Science* 1994;107:1137-1157.
22. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Neutralisation of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *Journal of Cell Science* 1995;108: 985-1002
23. Le M, Naridze R, Morrison J, Biggs LC, Rhea L, Schutte BC, et al. Transforming growth factor Beta 3 is required for excisional wound repair in vivo. *PLoS One* 2012; 7: e48040.
24. Li L, Xiao T, Li F. et. al. Hydrogen sulfide reduced renal tissue fibrosis by regulating autophagy in diabetic rats *Molecular Medicine Reports* 2017;16: 1715-1722.
25. Zhang Y, Wang J, Li H. et. al. Hydrogen sulfide suppresses transforming growth factor- β 1-induced differentiation of

NaHS'in in Vitro Yara İyileşmesine Etkisi

- human cardiac fibroblasts into myofibroblasts. *Sci China Life Sci* November 2015;58,1126-1134.
26. Wang Z, Yin X, Gao Y, et. al. The protective effect of hydrogen sulfide on systemic sclerosis associated skin and lung fibrosis in mice model. *SpringerPlus* 2016; 5:1084.
 27. Pupo E, Pla AF, Avanzato D. Hydrogen sulfide promotes calcium signals and migration in tumor- derived endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2011;51: 1765– 1773.
 28. Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Nitric oxide triggers enhanced induction of vascular endothelial growthfactor expression in cultured keratinocytes (HaCaT) and during cutaneous wound repair. *FASEB J* 1999;13:2002-14.
 29. Luo Y, Diao H, Xia S, Dong L, Chen J, Zhang J. A physiologically active polysaccharide hydrogel promotes wound healing. *J Biomed Material Res A* 2010;94:193-204.
 30. Karantza V. Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers. *Oncogene* 2011;30(2):127–138.
 31. Paladini RD, Takahashi K, Bravo NS, Coulombe PA. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol* 1996;132:381–97.
 32. Paladini RD, Coulombe PA. Directed expression of keratin 16 to the progenitor basal cells of transgenic mouse skin delays skin maturation. *J Cell Biol* 1998;142:1035–5
 33. Ishikawa K, Sumiyoshi H, Matsuo N. Epiplakin accelerates the lateral organization of keratin filaments during wound healing. *Journal of Dermatological Science* 60 2010;95–104.
 34. Kerns ML, Hakim JM, Lu RG, Guo Y, Berroth A, Kaspar RL, et al. Oxidative stress and dysfunctional NRF2 underlie pachyonychia congenita phenotypes. *J Clin Invest* 2016;126:2356e66.
 35. Lessard JC, Coulombe PA. Keratin 16-null mice develop palmoplantar keratoderma, a hallmark feature of pachyonychia congenita and related disorders. *J Invest Dermatol* 2012;132:1384e91.
 36. Calvert J. W, Jha S, Gundewar S, et. al. Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling. *Circ. Res.* 2009;105, 365–374.
 37. Vaamonde-García C, Burguera E.F, Vela-Anero A, et. al. Intraarticular Administration Effect of Hydrogen Sulfide on an In Vivo Rat Model of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7421.
 38. Testaia L, Citia V, Martellia A, Brogia S, Calderone V. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing *Pharmacological Research* 160 (2020) 105125.

Bası Yarası Bakımına İlişkin Google Videoları Önerilmeli mi?

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

Bu çalışmada bası yarası bakımında Google videolarının kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. 12 Ekim 2023'te Google videolar kısmında "bası yarası bakımı", "yatak yarası bakımı", "basınç ülseri bakımı", ve "basınç yaralanması bakımı" anahtar kelimelerini aradık. Her bir anahtar kelime ile arama sonucu ilk çıkan 25 video değerlendirildi. Videoların kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için Modifiye DISCERN (Mdiscern) ve Küresel Kalite Skoru (GQS) kullanıldı. Taranan 100 videodan 49'u (%49) istatistiksel analize dahil edildi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre videoların %42.86'sının orta kalitede ve %55.10'unun yüksek güvenilirliğe sahip olduğunu saptadık. Video yükleme kaynağı açısından bakıldığında kalitesi ve güvenilirliği yüksek videoların çoğunun sağlık profesyonelleri tarafından yüklendiği belirlendi (p=0.001). Mevcut çalışma sonuçlarına göre, Google'da yer alan bası yarası bakımı ile ilgili videoların çoğunun orta kalitede olduğu ve videoların yarısına yakınının düşük güvenilirliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Gelecekte sağlık profesyonellerinin video paylaşım platformlarında (YouTube, Google, Tiktok vb.) içerik üretmeleri, video kalitesinin ve güvenilirliğinin artmasında etkili olacaktır. Ayrıca hastalara sağlıkla ilgili bilgi kaynağı olarak Google videolar kısmındaki içeriklerin önerilmesinin belli seçici özelliklere göre ve hekimin değerlendirmesine göre uygun olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bası yarası. Yara bakımı. Sosyal medya.

Should Google Videos on Pressure Sore Care be Recommended?

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the quality and reliability of Google videos in pressure sore care. On October 12, 2023, we searched the keywords "pressure sore care", "bed sore care", "pressure ulcer care", and "pressure injury care" in the Google videos section. The first 25 videos that appeared in the search results for each keyword were evaluated. Modified DISCERN (Mdiscern) and Global Quality Score (GQS) were used to evaluate the quality and reliability of the videos. Of the 100 videos scanned, 49 (49%) were included in the statistical analysis. According to the statistical analysis results, we found that 42.86% of the videos were of medium quality and 55.10% were of high reliability. In terms of video upload source, it was determined that most of the videos with high quality and reliability were uploaded by healthcare professionals (p = 0.001). According to the results of the current study, it was determined that most of the videos on pressure sore care on Google were of medium quality and nearly half of the videos had low reliability. Sharing more videos on video sharing platforms (YouTube, Google, Tiktok etc.) by healthcare professionals in the future may be effective in increasing video quality and reliability. We also think that it may be appropriate to recommend the content in Google videos to patients as a source of health-related information, based on certain selective characteristics and the physician's evaluation.

Keywords: Pressure sore. Wound care. Social media.

Geliş Tarihi: 24.Ekim.2023

Kabul Tarihi: 18.Aralık.2023

Dr. Uğur ERTEM
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı.
Görülke kampüsü
Bursa
Tel: 0224 295 08 14
E-posta: ugurertem@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Aytül COŞAR ERTEM: 0000-0002-2767-1483
Uğur ERTEM: 0000-0003-2142-2264

Bası yarası dokuların uzun süreli basınca maruz kalması sonucu doku hasarı oluşması ve buna bağlı vücutta oluşan yaralara denir¹. Modern dilde sıklıkla bası yarası olarak adlandırılmaktayken, aynı zamanda basınç ülseri, basınç yarası ve yatak yarası dahil olmak üzere basınca bağlı oluşan yaraları tanımlamak için birçok terim kullanılmıştır². Buna ek olarak, 2016 yılında Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli, cilt bozulmasından önceki aşama da dahil olmak üzere, basıncın neden olduğu her türlü doku hasarını daha iyi yansıtmak için "basınç yaralanması" terminolojisini kullanmaya başlamıştır. Ama modern anlamda hala en sık olarak bası yarası ya da basınç ülseri terimleri kullanılmaktadır^{2,3}.

Bası yaraları özellikle basınca yoğun maruz kalan ve kemik çıkıntı olan bölgelerde oluşmaktadır. Erişkin yaş grubundaki hastalarda en sık sakral ve kalçanın kemik çıkıntılı bölgelerinin üzerinde oluşmaktadır. Daha az sıklıkla dikkate alınsa da, neonatal ve pediatrik hastalarda da en sık olarak oksiputta görülmektedir⁴⁻⁶.

Bir zamanlar bası yaralarının parapleji veya sakatlığa bağlı immobilitenin kaçınılmaz bir sonucu olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda hastanelerde ve uzun süreli bakım tesislerinde bası yaralarına önemli ölçüde önem verilmesine rağmen, bunlar hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde, bası yaraları yılda ≤ 3 milyon yetişkini etkilemekte ve yaşam kalitesinin düşmesine, birey ve sağlık sistemi açısından yüksek maliyetlere ve önemli ölçüde artan morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır^{1,7,8}.

Bası yarası oluşumu özellikle immobil hastaların sık olduğu ve yatış süresinin uzun olduğu fiziksel tıp ve rehabilitasyon servisleri, yoğun bakım üniteleri ve nöroloji servisleri gibi alanlarda sık olarak gözlenmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde ileri yaş, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, diyabet, ortalama arter basıncının düşük olması, mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyonda kalış süresinin uzaması, aralıklı hemodiyaliz veya sürekli veno-venöz hemofiltrasyon tedavisi, vazopressör desteği ve sedasyon bası yarası oluşumu için risk oluşturmaktadır. Aynı şekilde fiziksel tıp rehabilitasyon servislerinde de omurilik yaralanmalı hastalar dahil olmak üzere uzun süreli immobil hastalarda bası yaralarına sık rastlanabilmektedir⁹⁻¹².

Bası yaraları hem bireysel hem de toplumsal anlamda önemli bir sağlık problemidir. Birçok hastada bası yaraları görünürde bir sebep olmaksızın kronikleşebilir ve uzun süreler boyunca, hatta hastanın ömrünün geri kalan kısmı boyunca da böyle kalabilir. Bu açıdan bakarsak bası yaralarının toplumsal anlamda sakatlığı arttırdığını ve ekonomik anlamda da önemli kayıplara neden olduğunu söyleyebiliriz. Bu yüzden bası yaralarının bakımı ve erken tedavisi hem maliyet hem de toplum sağlığı anlamında önemli kazanımlara neden olacaktır. Bası yarası bakımı konusunda sadece hemşire ve sağlık personellerinin değil, hasta ve yakınlarının da bilinçlenmesi önemlidir¹³⁻¹⁵.

Günümüzde internet ve sosyal medya günlük yaşamın bir parçası haline gelmiş ve popülerliği artmıştır. Pek çok kişi sosyal medyayı eğlence ve sosyalleşme gibi alanlarda olduğu gibi sağlıkla ilgili konularda da kullanmaya başlamıştır. Özellikle kronik sağlık sorunu olan hastalar, teşhis ve tedavi başta olmak üzere hastalıklarının her aşamasında sosyal medyadan bilgi almaktadır. İnternet kullanımındaki artışla birlikte Google'ın arama motoru olarak kullanımı da aynı hızla artış göstermiştir. Google arama motorları

arasında tüm aramaların yüzde 90'dan fazlasının yapıldığı mecra olarak öne çıkmaktadır. Bu şekilde yoğun kullanımı nedeniyle de birçok birey için önemli bir bilgi kaynağı haline gelmiştir. Ancak yanlış bilgiler de dahil olmak üzere artan çevrimiçi sağlık bilgileri halk sağlığı açısından da risk oluşturabilir. Bu yüzden başta sağlık olmak üzere doğru, kaliteli ve güvenilir bilgilerin elde edilmesi önem taşımaktadır¹⁶⁻¹⁹.

Literatürde değerlendirdiğimiz kadarıyla sağlık ve birçok alanda çok sık şekilde bilgi kaynağı olarak kullanılan Google videolar bölümünün içeriklerinin kalitesini ve güvenilirliğini inceleyen daha önce hiçbir araştırmaya rastlamadık. Özellikle hasta ve hasta yakınlarının bu tarz platformlarda doğru bilgiye ulaşmaları büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı Google videolar bölümündeki bası yarası bakımı ile ilgili içeriklerin kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmektir. Ayrıca video yükleme kaynaklarının video seçiminde önemli olup olmadığının değerlendirilmesi ve bireylerin doğru ve güvenilir içeriklere nasıl ulaşacakları konusunda yol gösterici bilgiler elde etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu tanımlayıcı çalışmada 12 Ekim 2023'de Google videolar kısmında (<https://www.google.com>) "bası yarası bakımı", "yatak yarası bakımı", "basınç ülseri bakımı", ve "basınç yaralanması bakımı" anahtar kelimelerini aradık. Taranan videolar arasında her anahtar kelime için ilk çıkan 25 video değerlendirildi. Her anahtar kelime için izlenen videolar bası yarası bakımı konusunda deneyimli iki araştırmacı tarafından değerlendirildi. Arama sonucunda ilk çıkan 25 videoyu değerlendirmenin, çoğu Google videolar kısmını kullanan kullanıcıların görüşünü yansıtacağını düşündük. Toplamda 100 video izlendi. Konu dışı videolar ve yineleyen videolar istatistiksel analize dahil edilmedi. Bunun sonucunda, dahil edilme kriterlerini karşılayan 49 video istatistiksel analize dahil edildi.

Video kaynakları yüklenme gruplarına göre 3 gruba ayrıldı: sağlık profesyonelleri (fizyoterapistler, doktorlar, hemşireler veya diğer sağlık profesyonelleri), hasta ve hasta yakınları (bakım verenleri) ve bağımsız kullanıcılar (dernekler, reklamlar, haberler, içerik üreticileri vb.).

Non-spesifik eğitim içeriklerinin kalitesi, literatürdeki birçok benzer çalışmada yaygın olarak kullanılan ve video kalitesini değerlendiren bir skorlama ölçeği olan Küresel Kalite Skoru (GQS) kullanılarak değerlendirildi²⁰⁻²². GQS 5'li likert tipi bir ölçektir. Bu ölçeğe göre 5 puan en yüksek kaliteli içeriği, 1 puan ise en düşük kaliteli içeriği temsil etmektedir. Ölçekten elde edilen sonuçlar, kalite düzeylerine göre düşük kaliteli (1-2 puan), orta kaliteli (3 puan) ve

Bası Yarası Bakımı

yüksek kaliteli (4-5 puan) olarak gösterilmektedir²⁰ (Tablo I).

Tablo I. Küresel Kalite Skoru.

1. Düşük kalite, zayıf akış, bilgilerin çoğu eksik, hastalar için faydalı değil
2. Genel olarak yetersiz, bazı bilgiler veriliyor ancak hastalara faydası sınırlı
3. Orta kalite, bazı önemli bilgiler yeterli olarak tartışılıyor
4. Kaliteli, iyi akış, ilgili bilgilerin çoğu kapsamaktadır, hastalar için faydalıdır
5. Mükemmel kalite ve mükemmel akış, hastalar için çok faydalıdır

Non-spesifik eğitim içeriklerinin güvenilirliği, literatürdeki birçok benzer çalışmada yaygın olarak kullanılan ve videolarının güvenilirliğini değerlendiren, Modifiye DISCERN (Mdiscern) skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu ölçek Charnock ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu ölçekte beş soru yer almakta ve bu sorulara her video için evet veya hayır seçenekleri işaretlenmektedir. Bu ölçekte her "evet" cevabına 1 puan verilirken, her "hayır" cevabına 0 puan verilmektedir. Dolayısıyla toplam puan en fazla 5 puan, en az 0 puan olabilir; 5 puan en yüksek güvenilir içerikleri, 0 puan ise en düşük güvenilir içerikleri ifade eder. Bir videonun yüksek güvenilirliğe sahip olduğunu söylemek için Mdiscern puanının 3 veya daha fazla olması gerekir²²⁻²⁴ (Tablo II).

Tablo II. Modifiye DISCERN Skoru.

1. Video açık, kısa ve anlaşılır mı?
2. Geçerli kaynaklardan alıntı yapıyor mu? (geçerli çalışmalardan, fizyoterapistlerden veya doktorlardan)
3. Sağlanan bilgiler dengeli ve tarafsız mı?
4. Hasta referansı için ek bilgi kaynakları listelenmiş mi?
5. Video tartışmalı/belirsiz alanlara değiniyor mu?

Bu çalışmada insan veya hayvan denek kullanılmadığından ve internet üzerinden Google videoları gibi herkesin ücretsiz ulaşabildiği bir platformdaki videolar incelendiği için etik kurul onayı gerekmemektedir.

İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) değerler olarak sunuldu. Kategorik değişkenler n(%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher-Freeman-Halton Testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (IBM Corp. Released 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

Değerlendirilen 100 videodan 49'u (%49) istatistiksel analize dahil edilmek üzere belirlendi. 35 video tekrarladığı için ve 16 video konu dışı olduğu için istatistiksel analize dahil edilmedi. Videoların genel özellikleri ve yükleme kaynaklarına göre dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Videoların genel özellikleri ve yükleme kaynaklarına göre dağılımı.

n=49	
Video kaynakları	
Hasta ve hasta yakınları	11(%22.45)
Sağlık profesyonelleri	28(%57.14)
Bağımsız kullanıcılar	10(%20.41)
Küresel kalite skoru	
Düşük kaliteli videolar	15(%30.61)
Orta kaliteli videolar	21(%42.86)
Yüksek kaliteli videolar	13(%26.53)
Mdiscern puanı	
3(1-5)	
Mdiscern puanı	
<3	22(%44.90)
≥3	27(%55.10)

Veriler n(%) ve medyan olarak ifade edilmiştir(minimum-maksimum).

Videoların kalite grupları ile diğer faktörler arasındaki ilişki Tablo IV'de verilmiştir. Video kaynakları ile kalite skoru grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek için alt grup analizleri yapılmıştır. Sağlık profesyonellerinin paylaştığı düşük kaliteli videoların oranının, orta ve yüksek kaliteli videoların oranlarından daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca Mdiscern puan grupları ile kalite skoru grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek için alt grup analizleri yapılmıştır. Güvenilirliği düşük olan (Mdiscern puanı 3'ten küçük olan) videoların düşük kaliteye sahip olma oranı daha yüksekken, yüksek güvenilirliği olan videoların çoğunun orta ve/veya yüksek kaliteli videolar olduğu belirlenmiştir (p=0.001) (Tablo IV).

Tablo IV. Videoların kalite grupları ile diğer faktörler arasındaki ilişki.

	Küresel kalite skoru				p-değeri
	Toplam (n=49)	Düşük kaliteli (n=15)	Orta kaliteli (n=21)	Yüksek kaliteli (n=13)	
Video kaynakları					
Hasta ve hasta yakınları	11(%100)	7(%63.64)	3(%27.27)	1(%9.09)	
Sağlık profesyonelleri	28(%100)	2(%7.14)	15(%53.57)	11(%39.29)	0.001 ^a
Bağımsız kullanıcılar	10(%100)	6(%60)	3(%30)	1(%10)	
Mdiscern puanı					
<3	22(%100)	13(%59.09)	7(%31.82)	2(%9.09)	
≥3	27(%100)	2(%7.41)	14(%51.85)	11(%40.74)	0.001 ^b

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: Pearson Ki-kare Testi.

Videoların güvenilirliği ile yükleme kaynakları arasındaki ilişki Tablo V'de verilmiştir. Sağlık profesyonelleri tarafından yüklenen videoların, bağımsız kullanıcılar ile hasta ve hasta yakınları tarafından yüklenen videolara göre istatistiksel olarak daha güvenli olduğu belirlenmiştir (p=0.001) (Tablo V).

Tablo V. Videoların güvenilirlik grupları ile yükleme kaynakları arasındaki ilişki.

	Mdiscern puanı <3 (n=22)	Mdiscern puanı ≥3 (n=27)	p-değeri
Video kaynakları			
Hasta ve hasta yakınları	11(%100)	0	
Sağlık profesyonelleri	1(%3.57)	27(%96.43)	0.001 ^b
Bağımsız kullanıcılar	10(%100)	0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

b: Pearson Ki-kare Testi.

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde internet ve video paylaşım sitelerinin sağlık, haber, sosyalleşme, eğlence ve birçok alanda bilgi kaynağı olarak kullanımı giderek artmaktadır. Google videolar kısmının ve diğer video paylaşım platformlarının çok sık kullanılması kolaylıklar getirmesinin yanında bazı sıkıntılar da oluşturabilmektedir. Özellikle paylaşılan videonun ön plana çıkması için ya da diğer nedenlerden dolayı yanlış bilgilerin paylaşılması, kalitesiz içeriklerin üretilmesi ve o konuda bilgisi olmamasına rağmen birçok platform kullanıcısının içerik üretmesi tehlikeli

boyutlara ulaşabilmektedir. Diğer alanlarda olduğu gibi sağlık alanında da bilginin kolay yayılması ve görsel eğitim sağlaması gibi olumlu etkileri olsa da, düşük kaliteli, güvenilir ve çelişkili bilgilerin varlığı nedeniyle bu videoların sağlık açısından hasta veya bakım verenlerine önerilmesi tereddüt yaratmaktadır^{25,26}. Bu çalışma da Google videolar bölümünün bası yarısı bakımına ilişkin içeriklerinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen videoların çoğunluğu orta kalitede ve yaklaşık yarısı yüksek güvenilirliğe sahipti. Ayrıca mevcut çalışmada videoların çoğunluğunun sağlık profesyonelleri (%57.14) tarafından yüklendiği belirlendi. Literatürde Google videolar kısmındaki içerikleri değerlendiren başka çalışma bulamadığımız için benzer amaçlara hizmet eden sosyal medya platformlarındaki çalışmalar ile kendi verilerimizi kıyasladık. YouTube'daki sağlık hizmetleri bilgilerinin değerlendirildiği bir sistematik incelemede, YouTube'un çelişkili, güvenilir, yanıltıcı bilgiler içerdiği ve sıradan bir kullanıcının bu tür içerikleri bulma olasılığının nispeten yüksek olduğu belirtilmiş. Ayrıca devlet kurumlarının ve meslek birliklerinin videolarının güvenilir ve yüksek kaliteli bilgiler içerdiği tespit edilmiştir²⁷. Fibromiyalji ile ilgili bilgi elde etmek için YouTube videolarının kalite ve güvenilirliğinin incelendiği bir çalışmada, YouTube videolarının çoğunda çelişkili bilgiler olduğu ve kalitesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada en fazla içeriğin doktorlar tarafından yüklendiği tespit edilmiştir²⁸. Pediatrik ağız sağlığı ile ilgili bilgi edinmek için YouTube videolarının değerlendirildiği bir çalışmada, pediatrik hastalar ve ebeveynleri için ağız sağlığı talimatları sağlayan YouTube videolarının zayıf içeriğe, orta kaliteye ve güvenilirliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada videoların çoğunluğunun diş hekimleri tarafından yüklendiği tespit edilmiştir²⁹. Bizim çalışmamızda da diğer video içeriği paylaşan platformlarda olduğu gibi videoların çoğunluğu sağlık profesyonelleri tarafından yüklenmiştir. Ayrıca çalışmamızda videoların çoğunun orta kalitede ve yarısına yakının yüksek güvenilirliğe sahip olmasına rağmen, birçok videonun da kalite ve güvenilirliğinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan bakacak olursak diğer video paylaşım platformlarında olduğu gibi Google videolar bölümünde de çelişkili, güvenilir ve kalitesiz içerikler mevcuttur. Literatüre benzer şekilde videoların kalitelerindeki çelişkili durum bu platformların önerilmesinde tereddüt oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda sağlık profesyonelleri tarafından Google videolar kısmında paylaşılan içeriklerin hasta ve hasta yakınları ve diğer bağımsız kullanıcılar tarafından paylaşılan içeriklere göre daha kaliteli ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir. COVID-19

Bası Yarası Bakımı

aşılmasına ilişkin halk sağlığı bilgi kaynağı olarak YouTube videolarının güvenilirliği ve kalitesinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, tıp uzmanları tarafından üretilen videoların kalitesi ve güvenilirliğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir³⁰. Kim ve arkadaşları tarafından spinal kaslar atrofide yeni gen tedavisi konusunda YouTube’da paylaşılan videoların faydasının değerlendirildiği bir çalışmada sağlık profesyonellerinin paylaştıkları videoların daha iyi kaliteye, güvenilirliğe ve bilgi sunma kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir³¹. Video paylaşım platformları arasında olan TikTok’taki safra taşı hastalığı ile ilgili videoların kalitesinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada videoların çoğunun düşük kalitede olduğu saptanmıştır. Doktorlar tarafından yüklenen videoların kuruluşlar, haber ajansları ya da kullanıcılar tarafından yüklenen videolara göre ortalama DISCERN puanları daha yüksek bulunmuştur³². Çalışma sonuçlarımızın literatürle uyumlu çıktığını söyleyebiliriz. Sağlıkla ilgili konularda sağlık profesyonelleri tarafından üretilen video içeriklerinin birçok video paylaşım platformunda daha kaliteli ve güvenilir olduğu aşikardır. Google videolar kısmında da benzer şekilde sağlık profesyonelleri tarafından önerilen içerikler daha faydalı bilgiler sağlamaktadır. Bu açıdan bakacak olursak yanıltıcı videoların çokluğuna rağmen, video ile bilgilendirmenin avantajları da göz önüne alındığında hastaların doğru video seçiminde yönlendirilmesi bireylerin sağlık okuryazarlığını arttıracaktır.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları mevcuttur. Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri az sayıda anahtar kelime ve az sayıda videonun değerlendirilmesidir. Diğer sınırlılık ise videoların belirli bir günde değerlendirilmesidir. Google videolar kısmında anlık paylaşımlar ve veri akışı olduğu için yalnızca videonun izlendiği tarih ve saatteki güncel durum belirlenebilmektedir. Bu yüzden kesin yargılara varmak güçtür.

Mevcut çalışma sonuçlarına göre, Google’da yer alan bası yarası bakımı ile ilgili videoların çoğunun orta kalitede olduğu ve videoların yarısına yakınının düşük güvenilirliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Gelecekte sağlık profesyonellerinin video paylaşım platformlarında (YouTube, Google, Tiktok vb.) içerik üretmelerinin, video kalitesinin ve güvenilirliğinin artmasında etkili olacaktır. Ayrıca hastalara sağlıkla ilgili bilgi kaynağı olarak Google videolar kısmındaki içeriklerin önerilmesinin belli seçici özelliklere göre ve hekimin değerlendirmesine göre uygun olabileceğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Bu çalışmada insan ve hayvan denek kullanılmadığından ve internet üzerinde Google videolar gibi herkesin ücretsiz ulaşabileceği bir platformdaki videolar incelendiği için daha önceki benzer yapılan çalışmalarda da olduğu gibi etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Oct;81(4):881-90.
2. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, et al. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016 Nov/Dec;43(6):585-97.
3. Loerakker S, Manders E, Strijkers GJ, et al. The effects of deformation, ischemia, and reperfusion on the development of muscle damage during prolonged loading. *J Appl Physiol* (1985). 2011 Oct;111(4):1168-77.
4. Leblebici B, Turhan N, Adam M, Akman MN. Clinical and epidemiologic evaluation of pressure ulcers in patients at a university hospital in Turkey. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007 Jul-Aug;34(4):407-11.
5. Vangilder C, Macfarlane GD, Meyer S. Results of nine international pressure ulcer prevalence surveys: 1989 to 2005. *Ostomy Wound Manage.* 2008 Feb;54(2):40-54.
6. Baharestani MM, Ratliff CR. Pressure ulcers in neonates and children: an NPUAP white paper. *Adv Skin Wound Care.* 2007 Apr;20(4):208,210,212,214,216,218-20.
7. Kallman U, Hommel A, Risberg MB, et al. Pressure ulcer prevalence and prevention interventions - A ten-year nationwide survey in Sweden. *Int Wound J.* 2022 Nov;19(7):1736-47.
8. Li Z, Lin F, Thalib L, Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020 May;105:103546.
9. Serrano ML, Gonzalez Mendez MI, Carrasco Cebollero FM, Lima Rodriguez JS. Risk factors for pressure ulcer development in Intensive Care Units: A systematic review. *Med Intensiva.* 2017 Aug-Sep;41(6):339-46.
10. Tayyib N, Coyer F. Effectiveness of Pressure Ulcer Prevention Strategies for Adult Patients in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2016 Dec;13(6):432-44.
11. Paker N, Buğdaycı D, Gökşenoğlu G, Akbaş D, Korkut T. Recurrence rate after pressure ulcer reconstruction in patients with spinal cord injury in patients under control by a plastic surgery and physical medicine and rehabilitation team. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2018 Nov 6;64(4):322-7.
12. Gedde MH, Lilleberg HS, Aßmus J, Gilhus NE, Rekand T. Traumatic vs non-traumatic spinal cord injury: A comparison of primary rehabilitation outcomes and complications during hospitalization. *J Spinal Cord Med.* 2019 Nov;42(6):695-701.
13. Jaul E. Assessment and management of pressure ulcers in the elderly: current strategies. *Drugs Aging.* 2010 Apr 1;27(4):311-25.
14. Sumarno AS. Pressure ulcers: the core, care and cure approach. *Br J Community Nurs.* 2019 Dec 1;24(Sup12):S38-S42.
15. Antony L, Thelley AS, Mathew JM. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Caregivers of Palliative Care Patients on the Prevention of Pressure Ulcer. *Indian J Palliat Care.* 2023 Jan-Mar;29(1):75-81.

16. Vance K, Howe W, Dellavalle RP. Social internet sites as a source of public health information. *Dermatol Clin.* 2009 Apr;27(2):133-6.
17. Stuart P. Health literacy: a study of internet-based information on advance directives. *Nurs Manag (Harrow).* 2017 Nov 28;24(8):27-33.
18. Alibudbud R. Google Trends for health research: Its advantages, application, methodological considerations, and limitations in psychiatric and mental health infodemiology. *Front Big Data.* 2023 Mar 27;6:1132764.
19. Yıldız MS. Google search trends: an application for health services related queries in Turkey. *International Journal of Health Management and Strategies Research* 2018;4(2):168-79.
20. Bahar-Ozdemir Y, Ozsoy-Unubol T, Akyuz G. Is YouTube a high-quality source of information on cancer rehabilitation?. *J Cancer Surviv* 2022;16:1016-22.
21. Onder ME, Zengin O. YouTube as a source of information on gout: a quality analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:1321-8.
22. Leong AY, Sanghera R, Jhaji J, et al. Is YouTube useful as a source of health information for adults with type 2 diabetes? A South Asian perspective. *Can J Diabetes* 2018;42:395-403.e4.
23. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:105-11.
24. Langford B, Hooten WM, D'Souza S, Moeschler S, D'Souza RS. YouTube as a source of medical information about spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2021;24:156-61.
25. Yildiz S, Zer Toros S. The Quality, Reliability, and Popularity of YouTube Education Videos for Vestibular Rehabilitation: A Cross-sectional Study. *Otol Neurotol.* 2021 Sep 1;42(8):e1077-e1083.
26. Ovenden CD, Brooks FM. Anterior Cervical Discectomy and Fusion YouTube Videos as a Source of Patient Education. *Asian Spine J.* 2018 Dec;12(6):987-91.
27. Madathil KC, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. Healthcare information on YouTube: A systematic review. *Health Informatics J.* 2015 Sep;21(3):173-94.
28. Ozsoy-Unubol T, Alanbay-Yagci E. YouTube as a source of information on fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2021 Feb;24(2):197-202.
29. Aksoy M, Topsakal KG. YouTube™ for information on paediatric oral health instructions. *Int J Dent Hyg.* 2022 Aug;20(3):496-503.
30. Chan C, Sounderajah V, Daniels E, et al. The Reliability and Quality of YouTube Videos as a Source of Public Health Information Regarding COVID-19 Vaccination: Cross-sectional Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2021 Jul 8;7(7):e29942.
31. Kim KY, Jang CW, Chung SY, et al. Usefulness of YouTube in Sharing Information about New Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: A Content Analysis. *Healthcare (Basel).* 2023 Jan 3;11(1):147.
32. Sun F, Zheng S, Wu J. Quality of Information in Gallstone Disease Videos on TikTok: Cross-sectional Study. *J Med Internet Res.* 2023 Feb 8;25:e39162.

Anaplastik Tiroid Karsinomu Tanısında Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguların Yeri: 10 Yıllık Seri

Özlem SARAYDAROĞLU¹, Rabia DÖLEK¹, Özen ÖZ GÜL², Ercüment GÜRLÜLER³,

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

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

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tüm tiroid kanserleri içinde en agresif ve mortal seyirli kanser türü olan anaplastik karsinom, andiferansiye follikül epitel hücrelerinden kaynaklanır. Genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. Hızlı büyüyen boyun kitlesi, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, solunum güçlüğü en sık görülen başvuru yakınmalarıdır. 2011-2022 yılları arasında merkezimizde anaplastik karsinom tanısı almış 18 olguda klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların tanıdaki yeri ve sağ kalım özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışıldı. Klinik seyir ve görüntüleme yöntemleri anaplastik karsinom için kuşku uyandırır ancak kesin tanı patolojik olarak anaplastik morfolojinin görülmesi ve yardımcı bazı immünohistokimyasal ve/veya moleküler tetkiklerin yapılması ile konur. Farklı histopatolojik görünümlere sahip olabilen bu tümörlerde andiferansiye özellikler gösteren karsinomlar, sarkomlar ve lenfomalar ayırıcı tanı için alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik, İmmünohistokimya, Tiroid, Andiferansiye

Morphological and Immunohistochemical Findings in the Diagnosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A 10-Year Series

ABSTRACT

Anaplastic carcinoma, the most aggressive and mortal type of thyroid cancer, arises from undifferentiated follicular epithelial cells. It is usually encountered in older ages. Rapidly growing mass in neck, difficulty in swallowing, hoarseness and difficulty breathing are the most common presenting symptoms. 18 cases diagnosed with anaplastic carcinoma between 2011 and 2022 in our center, were evaluated. Clinical, histopathological, immunohistochemical findings and survival characteristics of the cases were discussed in light of literature. Clinical and imaging findings raise suspicion for anaplastic carcinoma, but the definitive diagnosis is made histopathologically by observing the anaplastic morphology and using immunohistochemical and/or molecular tests. For these tumors which may have different histopathological appearances, carcinomas with undifferentiated features, sarcomas and lymphomas should be included in the differential diagnosis.

Keywords: Anaplastic. Immunohistochemistry. Thyroid. Undifferentiated.

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) en agresif ve öldürücü malignitelerden biridir¹. Tüm tiroid kanserlerinin %1-4'ünü oluşturan nadir bir tümördür². Bir yıllık sağ kalım oranı %10-20 olan bu tümörler andiferansiye follikül epitel hücrelerinden köken almaktadır³⁻⁵. Genellikle ileri yaşta hastalarda

gözlenmekle birlikte daha genç yaşta hastalarda da görülebilmektedir^{2,5,6}.

Birçok hasta hızlı büyüyen boyun kitlesi ile başvurur. Sıklıkla komşu yapılarla invazyon ve basıya bağlı semptomlar ortaya çıkar. Yutma güçlüğü, ses kısıklığı, solunum güçlüğü, nefes darlığı, ağrı bu semptomların başlıcalarıdır^{1,2,7,8}. Direkt boyun cildi invazyonu da görülebilir².

Hızlı ve ölümcül bir klinik seyir gösteren bu tümörlerde bulgular ve görüntüleme yöntemleri çarpıcıdır, ATK için şüphe uyandırır. Ancak kesin tanı için patolojik inceleme gereklidir.

Geliş Tarihi: 07.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 18.Aralık.2023

Dr. Özlem SARAYDAROĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Görükle, Nilüfer / Bursa
Tel: 0533 512 66 75
E-posta: osaraydaroglu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656

Rabia DÖLEK: 0000-0002-1751-7693

Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165

Ercüment GÜRLÜLER: 0000-0002-6008-5494

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada merkezimizde 2011-2022 yılları arasında ATK tanısı almış 18 olgu ele alındı. Klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların tanıdaki yeri ve sağ kalım özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışıldı. Çalışma için Tıbbi Araştırmalar Etik

Kurulu'nun 16 Mayıs 2023 tarih ve 2023-11/16 no'lu kararı ile onay alındı.

Bulgular

Olguların dokuzu erkek, dokuzu kadındır. Yaş aralığı 42-83 olup ortalama 63,6'dır. Başvuru şikayeti yedi hastada (%53,8) solunum sıkıntısı iken altı hastada (%46, 2) boyunda şişliktir. Solunum sıkıntısı olan hastalardan ikisinde ek olarak yutma güçlüğü ve ses kısıklığı, birinde ise öksürmekle ağız ve burundan kanama şikayeti mevcuttur. Boyunda şişlik şikayeti olan hastalardan birinde ek olarak nefes darlığı saptanmıştır. Beş olgunun hazır blok ve preparatları konsültasyon amacıyla bölümümüzde değerlendirilmiş olup bu olguların klinik bilgilerine ulaşılammıştır ve başvuru şikayetleri bilinmemektedir.

Olguların 11'inde cerrahi prosedür uygulanmış olup tümü total ve totale yakın tiroidektomidir. Yedi olguda tanı insizyonel biyopsi materyalinden verilmiştir.

Tümör çapları bilinen 15 olgunun tümör çapı 3-11 cm aralığında olup ortalama 6,8 cm'dir. Tümör çapı bilgisi makroskopik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve dış merkez patoloji raporları ile belirlenmiştir.

Bir olguda tiroidektomi ile birlikte santral boyun diseksiyonu, diğer bir olguda ise tiroidektomi ile

birlikte santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Lateral boyun diseksiyonu yapılan olguda beş lenf nodülünde metastaz saptanmıştır.

İki olguda anaplastik ve papiller karsinom birlikteliği saptanmıştır. İki olguda anaplastik karsinom odağından farklı bir lobda papiller mikrokarsinom tespit edilmiştir.

Üç olgu daha önceden multinodüler guatr nedeni ile takiplidir. Bir olgu daha önce Non-Hodgkin lenfoma, diğer bir olgu ise endometrium karsinomu tanısı almıştır.

Histopatolojik incelemede; baskın olan hücre tipi ve paterne göre; olguların 10'unda (%55,6) sarkomatoid, dördünde (%22,2) epiteloid, dördünde (%22,2) dev hücreli alt tip tespit edilmiştir. Olguların klinik ve patolojik özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir.

Olguların sekizine Vimentin immünohistokimyasal boyası uygulanmış olup tümünde (%100) pozitif boyanma gözlenmiştir. On olguda P53 boyası çalışılmış olup dokuzunda (%90) pozitif boyanma tespit edilmiştir. TTF1, 14 olguya uygulanmış olup üçünde (%21,4) pozitif boyanmıştır. Tiroglobulin ile olguların hiçbirinde boyanma gözlenmemiştir. PAX8 yapılan dört olgunun üçünde (%75) pozitif boyanma tespit edilmiştir. PanCK olguların tümüne uygulanmış olup yedisinde (%38,8) fokal, dağınık pozitif boyanma elde edilmiştir. Ki-67 proliferatif aktivite indeksi on

Tablo I. Olguların klinik ve patolojik özellikleri.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Eşlik Eden Tiroid Lezyonu	Cerrahi / İnsizyonel Biyopsi	Tümör Çapı (cm)	Tümör Alt Tipi	Metastaz	Takip Süresi (ay)
1	47	E	Boyunda şişlik	Aynı lobda papiller karsinom	Tiroidektomi	5	Epiteloid	-	3
2	77	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomi	7,7	Dev hücreli	Akciğer (takipte)	6
3	60	K	Solunum sıkıntısı	-	İnsizyonel	5	Sarkomatoid	-	1
4	65	K	Solunum sıkıntısı	-	Tiroidektomi	5,2	Sarkomatoid	Akciğer ve torakal vertebra (takipte)	5
5	60	K	Bilinmiyor	Aynı lobda papiller karsinom	Tiroidektomi	Bilinmiyor	Sarkomatoid	-	7
6	43	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomisantral ve sağ boyun diseksiyonu	10	Epiteloid	Akciğer (takipte)	2
7	78	K	Solunum sıkıntısı	-	Tiroidektomi	9	Sarkomatoid	-	8
8	58	E	Bilinmiyor	-	Tiroidektomi	7	Sarkomatoid	-	1
9	42	E	Solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı	-	İnsizyonel	3	Dev hücreli	-	1
10	49	E	Bilinmiyor	-	Tiroidektomi	5	Epiteloid	-	1
11	67	E	Solunum sıkıntısı, ağız ve burundan kanama	-	İnsizyonel	11	Dev hücreli	-	1
12	78	E	Solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı	-	İnsizyonel	6	Sarkomatoid	-	4
13	83	K	Boyunda şişlik, nefes darlığı	-	İnsizyonel	8,5	Sarkomatoid	Akciğer (tanı anında)	7
14	67	K	Solunum sıkıntısı	Farklı lobda papiller mikrokarsinom	Tiroidektomi	5,2	Sarkomatoid	Akciğer (takipte)	39
15	54	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomi	9	Epiteloid	-	15
16	68	K	Boyunda şişlik	Farklı lobda papiller mikrokarsinom	Tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu	6	Sarkomatoid	-	1
17	80	K	Bilinmiyor	-	İnsizyonel	Bilinmiyor	Dev hücreli	-	3
18	70	K	Bilinmiyor	-	İnsizyonel	Bilinmiyor	Sarkomatoid	-	3

Anaplastik Tiroid Karsinomu

olguda çalışılmıştır. Aktivite indeksi %20-80 arasında değişmekte olup ortalama %48 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olgular retrospektif olarak incelendiğinden tanı anında kullanılan immünohistokimyasal boyalar yeniden değerlendirilmiştir ve bu nedenle heterojenite göstermektedir.

Dört olguda (%22,2) vasküler invazyon, sekiz olguda (%44,4) tiroid dışı yayılım tespit edilmiştir. Tanı anında bir ve takipte dört olmak üzere toplamda beş olguda (%27,7) akciğerde metastaz ile uyumlu görüntüleme bulguları mevcuttur. Akciğer metastazı olan olgulardan birinde torakal vertebra metastazı da saptanmıştır.

Olguların takip süresi 1-39 ay arasında değişmekte olup ortalama 6 aydır. Olguların 15'i (%83,3) hastalığa bağlı nedenle hayatını kaybetmiştir. On beş olgunun on ikisinde (%80) ölüm tarihlerine dair bilgiye yetersiz kayıtlar nedeniyle ulaşılamadığından ortalama sağ kalım süresi verilememiştir. Ölüm tarihi bilinen üç olguda (%20) sağ kalım süresi ortalama 4 aydır. Bir olgunun tanıdan sonra takibi olmadığından sağ kalımla ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Hayatta kalan iki olguda (%11,1) ise tanıdan 15 ve 39 ay sonra hastaneye başvuru bulunmaktadır.

Tartışma ve Sonuç

ATK nadir görülmekle birlikte tiroid kanseri mortalitesinin en önde gelen nedenlerinden biridir⁸. Ortalama sağ kalım çeşitli serilerde farklılık göstermekle birlikte tanıdan itibaren genellikle 1-6 ay arasında değişmektedir^{9,10}. Ölüm tarihleri bilinen olgularımızda en uzun sağ kalım süresi 5 ay olup ortalama 4 aydır.

Genellikle ileri yaş hastalarda görülen bu tümörlerde kadın baskınlığı mevcuttur (3, 9, 11, 12). Literatürden farklı olarak olgularımızın dokuzu (%50) erkek, dokuzu (%50) kadındır. Yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 63,6 bulunmuştur.

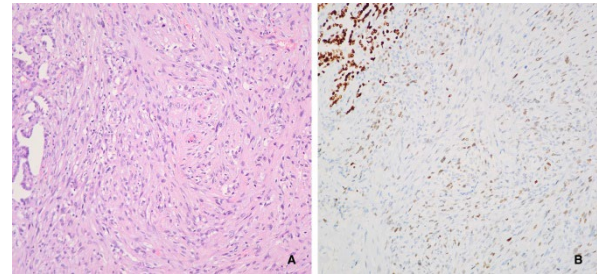
Bu tümörler hızlı progresyon ile karakterizedir, lokal invazyon ve/veya akciğer, kemik, karaciğer, beyin gibi uzak metastazlar ile son derece agresif davranış gösterirler^{2,3}. Olgularımızın beşinde (%27,7) akciğer metastazı mevcuttur. Akciğer metastazı olan bu olgulardan birinde torakal vertebra metastazı da tespit edilmiştir.

Uzun süre hayatta kalan olgular nadir de olsa bulunmaktadır. Beş yıldan fazla sağ kalım olanlarda tanı gözden geçirilir⁷. Bizim olgularımızın birinde tanıdan 15 ay, diğerinde ise 39 ay sonra hastaneye başvuru görünüyor. Bu olgulardan ilkinde tümör tek tiroid lobunda tanımlanmış olup makroskopik tümör çapı 5,2x3,7cm'dir. Histopatolojik olarak sarkomatoid morfoloji gözlenmiştir. Hastanın daha önce endometriyum karsinomu nedeniyle opere olduğu, bu nedenle radyokemoterapi aldığı, kolon polipi

nedeniyle polipektomi, benign kistik lezyon nedeniyle de sol nefrektomi geçirdiği dosya bilgilerinden öğrenilmiştir. Bu olguda sağ kalımın nispeten uzun olması tümörün tek lobda olması ve çapının diğer olgulara göre daha küçük olması ile ilişkilendirilebilir. Diğer olguda ise tümör her iki lobda tanımlanmış olup çapı 9x7cm'dir. Morfolojik olarak epiteloid tip gözlenmiştir. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan olguda vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım olduğu patoloji raporunda belirtilmiş, daha uzun sağ kalımı açıklayacak bulguya rastlanmamıştır. Bu olguda yanlış tanı ihtimali akla gelmekle birlikte tiroid dışındaki malign bir tümörün metastazını düşündürecek klinik ve radyolojik bilgi mevcut değildir. Bu olguda tümörün epitelyal orjinini gösteren PanCK pozitifliği mevcuttur. Bu nedenle anaplastik özellikler gösteren sarkomatöz ve lenfoid tümörler dışlanmıştır. Tiroglobulin ve TTF1 ile boyanma gözlenmemiştir. Ancak ATK'de beraberinde diferansiye tiroid karsinomu bulunmadığı sürece bu belirteçlerle boyanma beklenmemektedir. Olguda tümörün her iki lob içinde yer alması, büyük çapta olması, epiteloid morfoloji ve PanCK pozitifliği göstermesi, klinik ve radyolojik başka bir lokalizasyonda tümör saptanmaması nedeniyle ATK tanısı verilmiştir.

ATK'de servikal lenf nodülü tutulumu yaygındır ve hastaların %50'sinden fazlasında başvuru anında metastatik hastalık bulunmaktadır^{7,9,11}. Olgularımızın yalnızca birinde (%5,5) lateral boyun diseksiyonu yapılmış olup bu olguda beş lenf nodülünde metastaz saptanmıştır.

Bazı yazarlar önceki veya eş zamanlı tiroid bozukluğunun (iyi huylu veya iyi diferansiye tiroid karsinomu) bir risk olduğunu öne sürmüşlerdir^{2,4,7,8,11}. Bizim olgularımızın ikisinde (%11,1) anaplastik karsinom ile eş zamanlı papiller karsinom invazyonu gözlenmiştir (Şekil 1). Diğer iki olgumuzda (%11,1) anaplastik karsinomdan farklı lobda papiller mikrokarsinom odağı mevcuttur. Ayrıca anaplastik karsinom tanısından önce olguların üçünün (%16,6) multinodüler guatr nedeniyle takipli olduğu dosya bilgilerinden öğrenilmiştir.



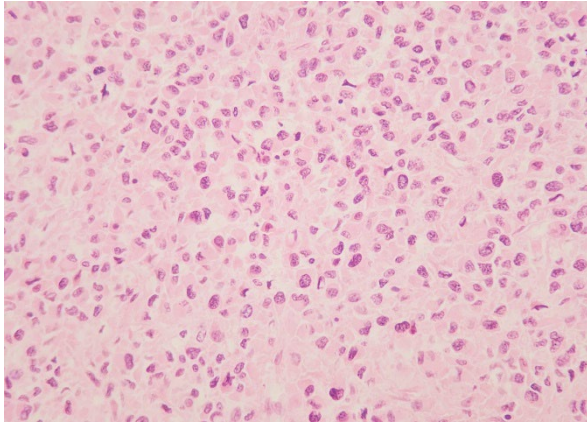
Şekil 1.

A. Diferansiye (papiller) karsinom alanı ile anaplastik karsinom birlikteliği (H&E x200) B. Diferansiye (papiller) karsinom alanı ile anaplastik karsinom alanında PAX8 ile pozitif nükleer boyanma (DAB x200)

ATK'de tümör makroskopik olarak sıklıkla büyük boyutlara ulaşır, her iki lobu tutar ve tiroid dışına yayılır². Tümör çapı ortalama 8 cm olup 3-20 cm arasında değişkenlik gösterebilir^{13,14}. Bizim olgularımızda ise tümör çapı 3-11 cm arasında olup ortalama 6,8 cm'dir. Tümör çapı arttıkça çevre organ ya da dokulara baskıya bağlı dispne, stridor, disfaji, boyun ağrısı, ses kısıklığı gibi semptomlar ortaya çıkar. Hastalar en çok hızlı büyüyen kitle ile başvururlar⁷. Olgularımızın ilk başvuru şikayetleri literatürdeki semptomlarla benzer özelliktedir ve olgularımızın en sık yakınma solunum sıkıntısı olup boyunda şişlik şikayeti ikinci sırada yer almaktadır.

Mikroskopik olarak ATK sarkomatoid, dev hücreli ve epitelooid tip olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Sarkomatoid tipte malign iğsi hücrelerin yüksek dereceli sarkoma benzeyen görünümü hakimdir. Dev hücreli tipte çok sayıda nükleus içeren, belirgin pleomorfizm gösteren hücrelerin proliferasyonu vardır. Epitelooid tipte ise bol eozinofilik sitoplazma içeren skuamoid hücre adaları ve nadiren keratinizasyon izlenir⁵. Bu tümörlerde geniş nekroz alanları, yüksek mitotik aktivite ve infiltratif büyüme paterni dikkat çekicidir^{5,11,15}. Bizim olgularımızın onunda (%55,6) sarkomatoid, dördünde (%22,2) epitelooid, dördünde (%22,2) dev hücreli alt tip gözlenmiştir.

ATK morfolojik olarak üç paternden biri ya da bu paternlerin herhangi bir kombinasyonundan oluşabilir¹⁶. Nadir histolojik varyantlar arasında paucicellular, anjiomatoid, lenfoepitelyoma benzeri ve küçük hücreli tip sayılabilir^{16,17}. Ayrıca çok nadir olarak ATK'nin heterolog rabdoid, kondroid, osteoid bileşenleri içerebileceği belirtilmektedir^{11,17} (Şekil 2).



Şekil 2.

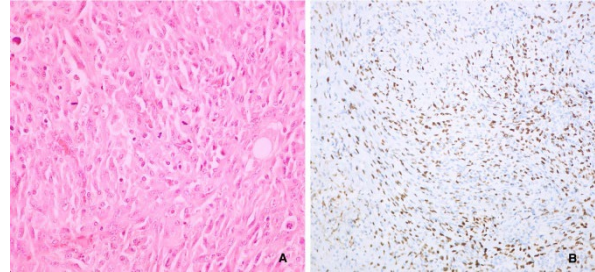
Baskın komponenti epitelooid tip olan olgulardan birinde gözlenen fokal rabdoid morfoloji (H&E x200)

Dünya Sağlık Örgütü'nün dördüncü baskısında tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu ATK'den ayrı bir antite olarak listelenmiştir⁵. Ancak çalışmalar her ikisinin de klinik olarak benzer şekilde davrandığını göstermiştir. Ayrıca moleküler çalışmalarda tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu BRAF V600E

mutasyonlarını barındırır ve folliküler hücre kökenini kanıtlayan TTF1 ve PAX8 immünekspresyonu sergiler. Ayrıca tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu iyi diferansiye tiroid karsinomları ile birlikte görülebilir ve benzer şekilde ATK'nin bir alt kümesi skuamöz farklılaşma gösterir¹⁸. Bu nedenle tiroidin skuamöz hücreli karsinomu artık ayrı bir antiteden ziyade ATK'nin morfolojik bir alt tipi olarak sınıflandırılmıştır¹⁸⁻²⁰.

ATK'nin tanısı morfolojik olarak anaplastik özellikler gösteren diğer maligniteler ile örtüştüğü için zordur. Çok çeşitli yumuşak doku sarkomlarını, osteoklast benzeri dev hücreden zengin tümörleri, skuamöz hücreli, iğsi hücreli ve küçük hücreli karsinomları, anaplastik/büyük hücreli lenfomaları yakından taklit eder. Tiroid belirteçlerinin kullanımı ATK'yi taklitlerinden ayırmada yardımcı olabilir^{11,16}. Ancak çeşitli çalışmalar ATK'nin değişik bir immüfenotip sergilediğini bildirmiştir^{17,21,22}.

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler genellikle TTF1 ve Tiroglobulin ile ATK'ye eşlik eden diferansiye tiroid karsinomu olmadığı sürece boyanma göstermezler. TTF1 ile bazı olgularda boyanma izlenebilir (Şekil 3). PAX8'in TTF1 ve Tiroglobulin dışında tiroid kökenli hücreleri saptamak için hassas bir belirteç olduğu bildirilmiştir¹⁶. Vakaların yarısı ya da yarısına yakınında pozitif boyanma gösterir^{2,5,11,16,23}. PanCK değişken olmakla birlikte bazı olgularda fokal boyanma gösterdiği belirtilmiştir²³. Vimentin ise daha çok iğsi hücrelerde olmak üzere pozitif boyanma göstermektedir^{17,23}.



Şekil 3.

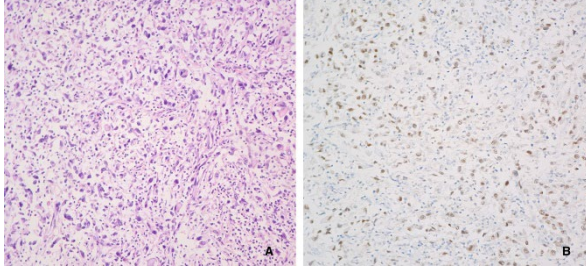
A. Çok sayıda mitotik figür içeren, çaprazlaşan demet benzeri yapılar oluşturan iğsi hücrelerle karakterize sarkomatoid tip (H&E x200) B. Sarkomatoid tipte TTF1 ile pozitif nükleer boyanma (DAB x200)

Güçlü, yaygın nükleer P53 boyanması ve yüksek Ki67 oranı da ATK tanısında yardımcı diğer belirteçlerdir. Ki67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olup %30'un üzerindedir^{2,11,24}.

TTF1 immünohistokimyasal boyası uygulanan on dört olgunun üçünde (%21,4) pozitif boyanma gözlenmiştir. Tiroglobulin ile olguların hiçbirinde boyanma gözlenmemiştir. PAX8 yapılan dört olgunun üçünde (%75) pozitif boyanma tespit edilmiştir (Şekil 4). PanCK olguların tümüne uygulanmış olup yedisinde (%38,8) fokal, dağınık pozitif boyanma elde

Anaplastik Tiroid Karsinomu

edilmiştir. Vimentin sekiz olguda çalışılmış olup tümünde (%100) pozitif boyanma göstermiştir. Ki-67 proliferatif aktivite indeksi oldukça yüksek olup ortalama %48 olarak belirlenmiştir. P53 ile nükleer boyanma ise boya uygulanan olgularımızın büyük çoğunluğunda (%90) görülmüştür.



Şekil 4.

A. Dev hücreli tipte bazıları multinükleer, bizaar görünümlü hücreler (H&E x200) B. Dev hücreli tipte nükleer PAX8 pozitifliği (DAB x200)

Olgularımızdaki morfolojik bulgulara ek olarak yapılan immünohistokimyasal boyalardan özellikle PAX8 ve P53 pozitifliği ile Ki-67 proliferatif aktivite indeksinin yüksekliğinin tanıtı destekleyen başlıca belirteçler olduğu düşünülmüştür. Vimentin, uygulanan tüm olgularda pozitiflik gösterse de stromal mezankimal elemanları yaygın olarak boyadığından spesifik olmadığı kanısına varılmıştır. Olgularımızın az da olsa bir kısmında diğer belirteçlerle saptanan pozitif boyanma varlığı tanıtı bazı olgularda desteklemektedir.

Moleküler çalışmalar tedaviye ışık tutması yönünden tüm malign tümörlerde olduğu gibi ATK'de de kullanılmakta ve çeşitli mutasyonlar tanımlanmaktadır. Yeni nesil sekanslama çalışmaları ile BRAF V600 ve TP53 gen mutasyonları saptanmıştır (11, 16, 17). Ayrıca bu mutasyonlara ek olarak TERT, RAS, PIK3CA, E1F1AX ve PTEN mutasyonları da yapılan geniş serili bir çalışmada tanımlanmıştır²⁵.

ATK yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Konvansiyonel tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir, bu tedaviler nadiren küratiftir²⁶. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmakta ve umut verici moleküler temelli tedaviler araştırılmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16.05.2023
Karar No: 2023-11/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Karaman N, Yılmaz KB, Özasan C, Altınok M. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Prognostic Factors and Treatment Outcome. *Acta Oncologica Turcica* 2009;42:1-7.
2. Abe I, Lam AK. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. *Histol Histopathol* 2021 Mar;36(3):239-48.
3. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005 Apr;103(7):1330-5.
4. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Pathogenesis and Emerging Therapies. *Clinical Oncology* 2010;22:486-97.
5. El-Nagger AK, Baloch ZW, Eng C, Evans HJ, Fagin JA, Faquin WC. Anaplastic thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Koppel G and Rosai J (eds). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th edition. Lyon: IARC; 2017. 104-6.
6. Nagiah G, Hosain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358.
7. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: Biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453-64.
8. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-34.
9. Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999;177:337-9.
10. Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019 Mar;48(1):269-84.
11. Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J, Alexiev BA. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol* 2018 Dec;82:140-8.
12. Besic N, Hocesvar M, Zgajnar J, et al. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid-a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005 Jun;390(3):203-8.
13. Tan RK, Finley RK III, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. *Head Neck* 1995;17:41-8.
14. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behaviour, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8:715-26.
15. Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2020;37(5):248-56.
16. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(4):696-715.
17. Liu J, Cui N, Ding W, et al. Anaplastic thyroid carcinoma with chondrosarcomatous differentiation: a case report. *Diagn Pathol* 2020 Jul 21;15(1):89.
18. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022 Mar;33(1):27-63.
19. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO Classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022 Dec;30(2):e220293.
20. Lam AK. Squamous cell carcinoma of thyroid: a unique type of cancer in World Health Organization Classification. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:R177-92.

21. Miettinen M, Franssila KO. Variable expression of keratins and nearly uniform lack of thyroid transcription factor 1 in thyroid anaplastic carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31:1139-45.
22. Ordonez NG, El-Naggar AK, Hickey RC, Samaan NA. Anaplastic thyroid carcinoma. Immunocytochemical study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:15-24.
23. Talbott I, Wakely Jr PE. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma: Practical immunohistochemistry and cytologic look-alikes. *Semin Diagn Pathol* 2015 Jul;32(4):305-10.
24. Lam KY, Lo CY, Chan KW and Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45 year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg* 231;329-38.
25. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid* 2020;30:1505-17.
26. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* 2007 Mar;9(2):152-8.

DERLEME

Parkinson Hastalarında Yaşam Kalitesi Hemşire ve Bakım Vericilerin Rollerini

Aylin ŞEN¹, Fatma AZİZOĞLU², Sibel ERKAL İLHAN²

¹ Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İstanbul.

² Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul.

ÖZET

Parkinson Hastalığı toplumda yaygın görülen nörodegeneratif bir hastalık olup, prevalansı yaşın ilerlemesiyle birlikte artmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bireylerin yaşam kalitesi düşmekte, hastaların bakım gereksinimleri ve bakım vericilere olan bağımlılıkları giderek artmaktadır. Tedavi yöntemlerinin sürekli gelişmesiyle birlikte Parkinson Hastalığı sürecinde hemşire ve bakım vericilerin rolleri daha önemli hale gelmektedir. Parkinson hastalığı sürekli izlem, eğitim ve sosyal destek gerektirmektedir. Hasta ve hastaya bakım verenlerin Parkinson Hastalığına uyumlarının sağlanması, toplumsal farkındalığın desteklenmesi için doğru hemşirelik yaklaşımlarının belirlenmesi, alana yönelik araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bu alanda uzman hemşireye gereksinim sürekli artmaktadır. Bu makalede, Parkinson hastalığı, tedavi yöntemleri ve Parkinson tanısı almış hastaların yaşam kalitesini yükseltmek için hemşire ve hasta bakım verici rollerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson. Hemşire. Bakım Yüğü. Yaşam Kalitesi.

Quality of Life in Parkinson's Patients Roles of Nurses and Care Givers

ABSTRACT

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder whose prevalence increases with age. In the later stages of the disease, the quality of life of those affected decreases, and the patients' need for care and their dependence on caregivers gradually increase. As treatment methods continue to evolve, the role of nurses in the Parkinson's disease process becomes increasingly important. Parkinson's disease requires continuous monitoring, education and social support. It is necessary to determine the proper nursing approaches and conduct research in this area to ensure patient and caregiver adaptation to Parkinson's disease and to promote social awareness. The need for specialized nurses in this field is constantly increasing. In this article, it was aimed to examine Parkinson's disease, treatment methods and the roles of health care professionals and patient caregivers to improve the quality of life of patients diagnosed with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's Disease. Nurse. Nursing Workload. Quality of Life.

Kronik nörodegeneratif bir hastalık olan Parkinson, beyinde 'dopamin' olarak isimlendirilen nörotransmitterin %60-80'inin azalması veya yok olması sonucu oluşmaktadır. Parkinson hastalığında, orta beyinde özelleşmiş hücre grubu olan ve hareket fonksiyonu ile yakından ilgili olan "substansiya nigra"nın dejenerasyon söz konusudur. Bu

dejenerasyon dopamin salgılayan hücrelerin dejenerasyonudur. Parkinson hastalığının karakteristik belirtileri ellerde ve ayaklarda titreme, hareketlerde yavaşlama, kaslarda sertlik, yürüme bozukluğudur¹. Parkinson Hastalığı, hastaların günlük yaşam aktivitelerini yerine getirirken, kısmi ya da tamamen bağımlılığa neden olmakta yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilenmektedir². Bu nedenle hasta ve ailesinin yaşamında bakım yükü artmakta, beraberinde birçok sorun ortaya çıkmaktadır.

Parkinson hastalığının artan evrensel yükü, özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Günümüz sağlık bakımı profesyonelleri ve hasta bakım vericileri, bakım ve tedavi yoluyla hastaların yaşam sürelerini uzatmanın yanı sıra, yaşam kalitelerini de yükseltmeyi hedeflemektedirler. Bakım vericilerin bakım yükünde; yaş, gelir durumu, çalışma durumu, hastayla birlikte yaşama süresi, hastanın bağımlılığının seviyesi, bakımda güçlük yaşama durumu, hastalığın evresi ve

Geliş Tarihi: 08.Temmuz.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Aylin ŞEN

Kurum ve Adresi: Haliç Üniversitesi,

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Hemşirelik Anabilim Dalı,

İstanbul.

Tel:0535 392 39 37

E-posta: aylinсен@msn.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Aylin ŞEN: 0009-0005-2182-1347

Fatma AZİZOĞLU: 0000-0002-7102-9797

Sibel ERKAL İLHAN: 0000-0002-5792-0700

bakım vericinin kendisine vakit ayıramaması önemli bir konudur. Parkinson hastasına bakım veren bireyin veya aile üyelerinin sağlık çalışanları, hemşireler ve diğer sosyal birimler tarafından verilecek desteğe büyük oranda ihtiyaç duydukları görülmektedir³. Hemşirelerin ilgili destek sistemlerinin planlanması ve yürütülmesi aşamasında etkin rol almaları bakım kalitesinin yükseltmekte önemli bir faktördür. Kapsamlı hemşirelik bakımı, hastaların olumsuz duyularına, motor fonksiyonlarına, günlük yaşam becerilerine ve tedaviye uyumuna önemli ölçüde destek sağlar ve bunun sonucunda hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir. Parkinson hastalığı ve hastaların memnuniyetini artırmak hemşirelik bakımının önemli unsurlarındandır⁴.

Bu makalede, Parkinson hastalığı, tedavi yöntemleri ve Parkinson tanısı almış hastaların yaşam kalitesini yükseltmek için hemşire ve hasta bakım verici rollerinin neler olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığının tarihsel kökeni uzun zaman öncesine dayanmaktadır. 1700'lerin başında, İngiliz doktor James Parkinson tanım olarak "paraliz edici semptomlar" olarak adlandırdığı durumu 1817 yılında "Düzensiz Hareketlerin Değerlendirilmesi" adlı bir makalede tanımlamıştır. J. Parkinson, Parkinson hastalığını tanımlamak için yapmış olduğu çalışmalar ile dikkatleri bu hastalığa çekmiştir. J. Parkinson'un hastalarının çoğunluğunu gençlerin oluşturması, hastalığın bazı tipik belirti ve bulguların o yaş gruplarında fark edilememesine neden olmuştur⁵. Beyindeki dopamin salgısını gerçekleştiren hücrelerde ilerleyen yaşlarda azalmalar veya hasarlar meydana gelir ve bununla beraber, hareket bozuklukları ortaya çıkar¹. Parkinson hastalığı, nöroleptik etkiye sahip ilaçların kullanımıyla tedavi edilemeyen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalıkta, beyindeki dopaminerjik nöron kaybına bağlı olarak, hareketlerde yavaşlama ve kas kasılmalarının ortaya çıkması görülmektedir. Özellikle eklemelerde kas kasılmaları, lokomatik hareketlerin zorlaşması ve kas kontrolünde bozulan tiklerin görülmesi, hastalığı açıklayan temel göstergeler olarak kabul edilir. Parkinson Hastalığı, 40-70 yaş aralığında bulunan bireylerde daha fazla görülmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, bireyin hastalığa yakalanma olasılığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre hastalık daha fazla görülmektedir. Parkinson hastalığı ileri yaşlarda görülüyor olmasına rağmen, genç bireylerde de hastalığa rastlanmaktadır. Bu nedenle erken yaşlarda görüldüğünde genetik nedenler araştırılmalıdır⁵.

Avrupa'da, Parkinson hastalığı için prevalans ve insidans oranlarının sırasıyla yılda yaklaşık 108-257/100.000 ve 11-19/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Riski oluşturan nedenler arasında

cinsiyet, yaş ve çevresel bazı faktörler bulunmaktadır. Hastaların çoğunda hastalığın etiolojisi bilinmemekle birlikte, bazı genetik etkenler tanımlanmıştır. Ailesel Parkinson hastalığı formları vakaların %5-15'ini oluşturmaktadır. Aileler üzerinde yapılan çalışmalarda, hastalığın kaynağında yer alan genlerin tanımlanmasına olanak tanıyan ve hastalığın mekanizmalarına ilişkin kritik görüşler sunan, hastalığın genetiği ve hastalığın kaynağı hakkında ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Parkinson hastalığının en belirgin harekete bağlı belirtileri tremor, rijidite, bradikinezi/akinezi ve postural instabilitedir. Bu belirtilerin yansira klinik tablo diğer harekete bağlı ve harekete bağlı olmayan belirtileri içerir. Hastalığa özel yapılan araştırmalar diğer parkinsonizm formlarından ayırıcı tanıya yardımcı olsa da tanısı esas olarak kliniklidir⁶.

3. Parkinson Hastalığı Belirti ve Bulguları

Parkinson hastalığı, genellikle ilk olarak motor semptomların varlığıyla teşhis edilmektedir.

3.1. Motor Semptomlar;

3.1.1. Tremor

Tremor, tekrarlayan kas kasılmaları sonucu oluşan istemsiz titreme hareketidir. Parkinsonlu hastaların yaklaşık %70'inden fazlasında görülen ve ilk ortaya çıkan belirtidir⁷. Parkinsonda tremor genellikle istirahat halinde ortaya çıkmaktadır. Vücudun sağ veya sol üst ekstremitesinde tek taraflı başlayan tremor önce aynı taraf alt ekstremiteye daha sonra da vücudun karşı ekstremitesine yayılır⁸. Tremor daha çok ellerde görülse de dil, çene, ağız ve ayaklarda da görülebilmektedir. Tremor genellikle stres, korku, kaygı, heyecan, mental aktivite esnasında ve yürürken artış göstermekte olup, uyku esnasında ve bir ekstremitenin motor harekete başlamasıyla kaybolmaktadır^{9,10}.

3.1.2. Postural İnstabilite ve Yürüyüş Bozuklukları:

Parkinson hastalığında postüral reflekslerdeki bozulmalar dengesizliğe ve yürüyüş bozukluklarına sebep olmaktadır. Hastalık ilerledikçe gövde, dizler, dirsekler ve el bileklerinde fleksiyon postürü görülür, omuzlar ise yuvarlaklaşır. Bu bükülme durumu ve gövdenin yana eğilimi sonucu Pisa Sendromu olarak adlandırılan ve özellikle Parkinson hastalarının ileri evrelerinde gözlemlenen postüral deformite oluşmaktadır¹⁰.

3.1.3. Bradikinezi:

Parkinson hastalığının ilk belirtilerinden biri de bradikinezi varlığıdır. Bradikinezi tekrarlayan hareketlerde kısıtlanma ve istemli hareketlerin gerçekleşme hızındaki yavaşlık olarak tanımlanır¹¹. Parkinson hastalığında özellikle göz, konuşma ve

Parkinsonda Hemşire ve Bakım Vericiler

ekstremiteler kasları gibi pek çok kasın istemli kontrolü etkilenmektedir. Bradikinezi durumu ilerledikçe ifadesiz bir yüz şekli, el becerisinde azalma sebebiyle el yazısında ki harflerin küçülmesi, yutkunma refleksinin azalması, daha yavaş ve geveleyerek konuşma gibi konuşma bozuklukları görülür⁹.

3.1.4. Salivasyon:

Parkinsonlu hastalarda gözlenen aşırı tükürük salgılanması ve ağızdan salya akması belirtisidir. Bunun nedeni yutma ve özofagus motilitesini sağlayan kasları kontrol eden vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinin işlev bozukluğudur³.

3.1.5. Distoni:

Distoni, anormal hareketlere ve duruşlara sebep olan kas kasilması ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Distoni eğer vücudun tek bir bölümünü etkilediyse fokal distoni, vücudun çoğunu etkilediyse genel distoni olarak adlandırılır^{12,13,14}.

3.1.6. Afazi:

Beynin konuşma bölümünde oluşan nöronların dejenerasyonu olarak ortaya çıkan bir bozukluktur¹⁵. Parkinsonlu hastaların çoğunda dil problemleri ve konuşma bozuklukları gözlenir, hastalığın ilerlemesiyle de bu durum artmaktadır. Hastalar spontan konuşmada oldukça zorluk yaşar, sözlü iletişimlerini yavaşlar, cümleleri birleştirme, fiil çekimi ve konuşma akıcılığı bozulur. Bu durum merkezi sinir sistemindeki nöron dejenerasyonu sonucunda oluşan konuşmayı etkileyen kas kontrolünün sağlanamamasından kaynaklanmaktadır⁴.

3.2. Motor Olmayan Semptomlar;

3.2.1. Bilişsel Bozukluk:

Parkinson hastalığında bilişsel bozulma ve demans oldukça yaygın olup hastalığın erken veya geç evrelerinde ortaya çıkabilmektedir¹⁶.

3.2.2. Depresyon ve Anksiyete:

Parkinsonlu hastalarında görülen depresyon ve anksiyete oldukça yaygın bir semptomdur. Parkinson hastalığında limbik beyin bölgesinde (hipotalamus, amigdala, talamus, hipokampus) ve ventral striatumda dopaminerjik nöronların kaybı depresyon oluşumuna sebep olmaktadır¹⁷.

3.2.3. Uyku Bozuklukları:

Uyku bozukluğu, Parkinsonlu hastaların yaklaşık %50'sinden fazlasını etkileyen bir diğer yaygın non-motor semptomdur. Parkinson hastalığında uyku bozuklukları arasında uyku bölünmesi, uykusuzluk, gündüz aşırı uyku hali, sirkadiyen ritim düzensizliği, uykuya dalmada zorluk ve hızlı göz hareketi (REM) uykuya davranış bozukluğunu içermektedir¹⁶. Parkinson hastalarının çoğunda gündüz uyku atakları, uyku felci ve REM evresi halüsinasyonları gibi narkolepsi ile ilişkili uyku bozukluğu semptomları görülür¹⁸.

3.2.4. Duyusal Semptomlar:

Parkinsonlu tüm hastalar en az bir duyusal semptom yaşarlar ve bu semptomların şiddeti hastalığın ilerlemesiyle artmaktadır. En yaygın duyusal semptom koku duyusunda azalma, koku duyusunun kaybı ve kokuyu ayırt edememedir. Parkinsonlu hastalarda görme bozuklukları yaygın görülmektedir. Özellikle çift görme ve görmeye azalma oksipital lobdaki Lewy cisimciklerinden kaynaklanmaktadır¹⁹.

3.2.5. Halüsinasyon:

Parkinson hastalığının kaynağında amigdala ve hipokampüste biriken Lewy cisimciklerinin varlığının halüsinasyonlara ve psikozlara neden olduğu bulunmuştur. Parkinson da özellikle görsel ve minör halüsinasyonlar görülmektedir¹¹.

3.2.6. Disfaji (Yutma Güçlüğü):

Hastalarda yutma güçlüğü; yetersiz çiğneme, lingual tremor, dilin hareketlerinde azalma, yavaş ve sınırlanmış çene hareketleri, spontan ve anormal yutma hareketleri, faringeal besin kalıntısı ve özofagus spazmları ile karakterizedir^{20,21}. Parkinson hastalığında hasta ölümlerinin sebebi çoğunlukla disfaji kaynaklı aspirasyon pnömönisidir²².

4. Parkinson Hastalığında Uygulanan İlaç Tedavileri

Parkinson hastalığı ilaç kullanımı ile tedavi edilir. Nadiren, ilaç tedavisi ile kontrol edilemeyen şiddetli titreme ya da ileri evrelerde, hastanın "açık ve kapalı" dönemleri ve ilaç dozunu artırmayı sınırlandıran durumlarda, yaşam kalitesini artırmak için cerrahi yöntemlere de başvurulmaktadır. Parkinson hastalığında kullanılan ilaçların ana hedefi beyinde dopaminerjik nöron kaybı sonucu ortaya çıkan dopamin eksikliğini tamamlamaktır²³. Parkinson hastalığının tedavisinde dopamin eksikliğini gidermede; Levodopa, Dopamin reseptör agonistleri, catechol-O-methyltransferase (KOMT) inhibitörleri, monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri, Antikolinergik ilaçlar ve Amantadin genellikle tercih edilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra istemsiz hareketler, açık ve kapalı durumunu içeren motor hareketlerdeki değişim, levodopanin etkisini sınırlandırmıştır. Bu durum yeni ilaçların geliştirilmesine neden olmuştur. Bu çalışmalar arasında dopaminerjik olmayan adenosin reseptör antagonistleri (istradefilin, preladenant), metabotropik glutamat reseptör 5 antagonistleri (mavoglurant, dipraglurant) gibi ilaçlar bulunmakta, nörotrofik nedenler ile genetik çalışmalarda yürütülmektedir²⁴.

Tedavi Şekillerinde oral Levodopa/Karbidopa'nın yanı sıra Levodopa/Karbidopa'nın doğrudan Parkinson hastalarının ince bağırsağına sürekli infüzyonu bulunmaktadır.

Jel formunun, levodopa değişkenliğini oral tedaviye göre bir kat daha azaltarak motor dalgalanmalarda belirgin azalma sağladığı görülmektedir²⁵.

Tedavi yöntemlerinden biri olan Levodopa intestinal jel, karbidopa/levodopa içeren ve ince bağırsağa uygulanması için geliştirilmiş bir bağırsak jelidir. Levodopa intestinal jeli, plastik kasetler içerisinde bulunmaktadır. Plastik kasetler Duodopa pompası adı verilen özel bir cihaza takılmaktadır. Cihaz vasıtasıyla ince bağırsağa gün içinde Levodopa intestinal jeli uygulanmaktadır. Duodopa pompası perkütan endoskopik gastrojejunostomi işlemi ile uygulanır. Tüp mideye takılmakta ve ince bağırsağa doğru uzatılmaktadır. Tüpün dışarıda kalan ucuna Duodopa adı verilen özel pompa takılmaktadır. Pompa tedavisi, düzensiz gastrik boşaltımın önüne geçmek ve bağırsaktaki emilim miktarını arttırmak için kullanılmaktadır²⁶.

Yapılan çalışmada motor hareket dalgalanmaları ve yaşam kalitesine etkisi açısından Duodopa'nın, geleneksel tedavilere göre daha etkin bir tedavi olduğu belirlenmiştir²⁷.

Tedavi biçimi hastalarda farklılık göstermekle birlikte, tedavi yönteminin tercihinde dikkat edilecek husular aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- i. Yaşı
- ii. Hastalığın evresi
- iii. Klinik belirtiler (titreme, hareket yavaşlığı vb.)
- iv. Çalışma hayatı / emeklilik hali
- v. Basit hafıza kusurları, günlük yaşamını etkileyecek seviyede unutkanlık
- vi. Hayal, sanrı ve dürtüsel bozukluk, psikiyatrik problemler
- vii. Diğer sağlık problemleri ve almakta olduğu tedaviler
- viii. Bakım veren desteğinin olup olmaması göz önünde bulundurulmalıdır²³.

5. Levodopa/Karbidopa İntestinal Jel Pompası

Sulu bir jel olan Levodopa/Karbidopa İntestinal Jel Pompası, portatif bir cihaz aracılığıyla sürekli infüzyon olarak (yalnızca gündüz veya 24 saat) hastaya takılır. Pompa, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) yoluyla duodenuma kalıcı olarak yerleştirilen tüpe takılır²⁸. Cihaza bağlı komplikasyonlar, internal tüpün dislokasyonu, migrasyonu, tıkanması ve katlanması, bağlantıların bozulmasıdır. PEG işleminin yan etkileri ise stoma ve diğer enfeksiyonlar, karın ağrısı, peritonit, pnömoperitonit, granuloma oluşumudur²⁹.

En uygun hale getirilmiş oral tedavisi uygulanan ilerlemiş Parkinson hastalığı ve motor komplikasyonları olan hastalar, sürekli intrajejunal tedaviden önemli ölçüde fayda sağlayabilir. Bu yöntemin uzman merkezlerde rutin bir prosedürü

olmasına rağmen, günümüzde kullanılan standart bir prosedür tanımlanmamıştır. Pompa takıldıktan sonra hastanın klinik bulguları değerlendirilerek doktor talimatı ile alacağı ilacın dozu belirlenir³⁰. Hastaların aldığı ilaç miktarının, hastanın yaşamında yorgunluk, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı üzerinde etkili olduğu görülmüştür³⁰.

Gamez ve Biller (2021) yapmış oldukları çalışmada, katılımcıların Parkinson hastalığını hayatlarını değiştiren ve herkesi farklı şekilde etkileyen karmaşık ve öngörülemez bir hastalık olarak gördüklerini, pompanın ise hastalığı daha az değişken ve daha yönetilebilir hale getirdiğini ortaya koymuştur³¹.

6. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)

Beyin stimülasyonu, beyin fonksiyonlarını olumlu yönde değiştirmek amacıyla kas veya beyin dokularından geçen elektrik akımlarının kontrolünü sağlayan bir uygulamadır, medikal tedaviden cevap alınmadığı ileri evre Parkinson hastalığında düşünülmektedir. Seçilen bölgeler öncelikle subtalamik nükleus bazı olgularda globus pallidus internus ve nadir olarak, tremorun ön planda olduğu hastalarda talamus bölgesidir. Beyin stimülasyonu, Parkinson'un ilk evreleri (3-4 yıl) için uygun değildir. İlk dönemler de hastalık ilaçlara genellikle iyi yanıt verir. Fakat dopamin cevabının azaldığı geç evre ve terminal dönem hastalarında iyi sonuç vermemektedir. 70 yaş ve üstü olan ileri yaşta, orta veya ileri demans tanısı almış, primer psikoza olan ileri kronik hastalıkları bulunan hastalar da DBS düşünülmemektedir. Beyin stimülasyonu için en uygun dönem hastalarda Dopamin dozunun yetmediği, motor dalgalanmaların başladığı ve şikayetlerin arttığı orta dönemdir³².

Hastalar uyanık olarak lokal anestezi eşliğinde ameliyat edilmektedir. Lokal anestezi altında, hedef bölgelerin kartezyen ölçümlerle belirlenmesi ve fonksiyonel haritalaması için makro ve mikro stimülasyon ve mikro elektrod kayıt teknikleri kullanılarak radyofrekans enerjisiyle talamotomi, pallidotomi nörostimülatör implantasyonu ile tamamlanan ameliyatın ardından kontrol Manyetik Rezonans (MR) çekilerek elektrodların beyin dokusu içinde olup olmadıklarının kontrol edilmektedir. Kontroller tamamlandıktan bir gün sonra genel anestezi altında nöro stimülatör jeneratörü yerleştirilir ve elektrotlarla bağlantıları sağlanmaktadır³².

Pil, dopamin maddesinin kimyasal yolla beyinde yapmış olduğu etkiyi, elektrik enerjisi kullanarak sağlamaktadır. Pil, beyine kesintisiz olarak düşük voltajlı, yüksek frekanslı uyarı vermektedir. Beyin cerrahı, beyinin hedef hücrelerine yüksek frekanslı akım verecek şekilde stimülatörün frekansını pil üzerine miknatıs tutarak birkaç hafta içinde ayarlamasını yapmaktadır. Pilin ömrü yaklaşık 4

Parkinsonda Hemşire ve Bakım Vericiler

yıldır. Pilin ömrü bittiği zaman lokal anestezi yapılarak, cerrahi işlem ile yenilenir²³.

7. Parkinson Hastalığı ve Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 yılında yaşam kalitesini, “kişinin kendi amaçlarına, beklentilerine, standartlarına ve çıkarlarına göre bir kültür ve değer sisteminde kendi yaşamını algılaması” olarak tanımlamıştır³³.

Parkinson hastalarında motor ve non motor belirtileri hastalığın gidişatı ile değişmektedir. Belirtilerin hastanın yaşam kalitesine etkisi zaman içinde farklılıklar göstermektedir. Bu sebepten hastanın yaşam kalitesi, hastalığın farklı evrelerinde de sürekli olarak değerlendirilmelidir³⁴. Parkinson hastalığı rijidite, bradikinezi ve tremorun yanı sıra yürüme bozuklukları ve zamanla dengesizlik gibi motor olmayan semptomlar ile devam eden, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Parkinson hastalığının ilerlemesi, yaşam kalitesini etkiler. Çoğu hasta, aşırı salgılanan bir kimyasal olan dopaminin azalması nedeniyle hareketlerinde kontrol kaybından, eklemelerinin katı hale gelmesinden, konuşma ve yürüme problemlerinden, eklemelerinin tuhaf olmasından, anormal yüz ve el mimiklerinden ve anksiyeteden muzdariptir. Parkinson hastalarının yaşam kalitesi, hastalığın ilerleyişi, hastaların çevresindeki destek seviyesi, kullanılan tedavi yöntemleri ve hastanın kendi öz çevresel faktörlerine bağlı olarak değişmektedir⁵.Giderek artan bakıma bağımlılık hastalarda yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır³⁵. Parkinson hastalığında yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu faktörlerin, demografik, hastalığa özgü faktörler, hastalığın şiddeti, evresi, hastalığın süresi, postüral instabilite, yürüme ve denge bozuklukları gibi motor semptomlar olduğu saptanmıştır. Ayrıca motor olmayan semptomların da en az motor semptomlar kadar yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır^{36,37}.

Garcia ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmaya göre; uzmanlar erken evre ve ileri evre Parkinson hastalarında en çok ruh sağlığı, sosyal yaşam, yaşam kalitesi ve çalışma yaşamının etkilendiğini ve bu durumun 2030 yılında da etkisinin değişmeyeceğini saptamışlardır³⁷. Yaşam kalitesini etkileyen çeşitli faktörler dikkate alınarak, Parkinson hastalarının yaşam kalitesini artırmak için müdahaleler ve tedaviler geliştirilmiştir. Bu müdahale ve tedaviler fiziksel egzersiz ve uyku düzeninin uygun tutulması, beslenme düzeninin geliştirilmesi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatacak ilaçların kullanılması, aşırı stres ve bunalıntıyı azaltacak destek tedavilerinin görülmesi şeklindedir³⁸.

8. Parkinson Hastalığında Hemşirelerin ve Bakım Vericilerinin Roller

Bakım yükü, bakım veren kişinin kendi iş, aile ve sosyal hayatı dışında bakım sorumluluğundan kaynaklanan olumsuzluklar olarak tanımlanabilir. Parkinson hastalarının ilerleyen evrelerinde desteğe ihtiyaçları ve bakımları için bağımlılıkları artmaktadır. Bakım veren kişiler genellikle birinci derece aile bireyleri olmaktadır.

Parkinson hastasının rolü, kişinin engellerle karşılaştığı her anlamda kendi mühendisliği için çabalamaktır. Geleceğe bakmayı kabul etmek ve mücadele etmeye devam etmek gereklidir. Hasta yakını rolleri, hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak, destek olarak ona yardım etmek, hastalıkla başa çıkabilmesini sağlamak, hastanın tedavi süreciyle ilgili bilgiler almak için doktorlarla iletişim kurmak ve tedavi prosedürlerinden haberdar olmak, hastanın günlük rutin işlerini kolaylaştırmak ve bağımsızlık sistemini desteklemek gibi pek çok önemli görevleri vardır³⁹. Tıbbi ve evde bakım teknolojilerinin gelişmesi (PEG ile beslenme, basınç yararı oluşum riski için alınacak önlemler vb.) hastaların yaşam süresine olumlu etki sağlayarak bakım süresini uzatmış ve bakım verenin yükünü artırmıştır^{40,41}. Bu durum bakım veren bireyde fiziksel, psikolojik ve sosyoekonomik yetersizliğe neden olabilmektedir. Pek çok ülkede hastaya tanı konulduğu andan itibaren bakım vermek aile üyelerinin asıl görevi olarak düşünülmektedir. Sadece bu algı bile bakım verenlerde stres başta olmak üzere bakım yükünü artırmaktadır⁴². Parkinson Hastalarında hemşirenin rolü ve hasta bakım vericileri eğitiminin önemi, toplum farkındalığının kazandırılması hastanın, hastalığa uyumunun iyileştirilmesi bakımından büyük önem arz etmektedir. Bakım gereksinimlerini belirlemek için yaşam kalitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Parkinson hastalığı ilerledikçe hastanın bağımlı olma hali zamanla artmaktadır. Bu durum hasta bakımını üstlenmiş bireylerde stres yaratmakta, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bakım yükünün artması konusunda endişeye neden olmaktadır. Hastalığın başlama döneminden, hastalığın sonuna kadar ihtiyaç duyulan destek ve danışmanlığın sağlanmasında, hastalık nedeniyle ortaya çıkan fiziksel, duygusal ve sosyoekonomik yetersizlikler ile baş etmede bireyin ve ailesinin hastalığa uyumunun takibinde hemşirenin önemli bir rolü vardır³⁹.

Günümüz sağlık bakımı profesyonelleri ve hasta bakım vericileri, bakım ve tedavi yoluyla hastaların yaşam sürelerini uzatmanın yanında, yaşam kalitelerini de arttırmayı amaçlamaktadır. Parkinson hastalarının bilinen ihtiyaçlarının belirlenmesi, bakımın kalitesini iyileştirebilir. Parkinson hastalarının tedavisi ve bakımı için hemşirelik, önemli

bir rol oynamaktadır. Hemşire bakımı açısından; Parkinson hastalarının bakımı genel olarak, hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi, hastalara uygulanan tedavi planlarının takibi, hastalara ilaç ve rehabilitasyon hizmetlerinin sağlanması, kontrol ve destek hizmetlerinin sağlanması, hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için destekleyici hizmetlerin sağlanması, hastaların psikolojik ihtiyaçlarının karşılanması, hastaların fiziksel güvenliğinin sağlanması, hastaların yaşam alanlarının genişletilmesi, hastaya ve yakınlarına destek sağlanması, hasta için uygun bakım seçeneklerinin belirlenmesi gibi alanları kapsamaktadır³⁴. Hemşireler problemleri belirlemeli ve karşılanmayan ihtiyaçların değerlendirilmesi yoluyla desteğin sağlanmasına öncelik ve destek vermelidir. Ayrıca hasta ve hastanın bakımını sağlayanların anksiyete ve depresyon yönünden değerlendirilmesi ve bu yönde desteğin sağlanması gerekmektedir³⁹.

8.1. Parkinson tanısı almış hastalarda dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Hastalara hastane, ayaktan tedavi merkezlerinde ve evlerinde hastalık ile ilgili eğitim ve bakımı hakkında, tele hemşirelik hizmetinin verilmesi,
- Doktoru ile hastalara ilaçlar hakkında bilgi verilmesi,
- Hastanın genel durumu ve tedaviye cevabın izlenmesi (yılda en az iki defa), gerektiğinde doktoru ile iletişime geçilmesi,
- Hastanın maddi, sosyal hak ve güvence halinin değerlendirilmesi,
- Hasta ve ailesine hastanedeki tedavi sürecinde ve taburculuk sonrası psikolojik desteğin verilmesi,
- Sürekli takip ve tedavi için sağlık bakım ekibi ile iletişimin sürdürülmesi⁴³.

Bu bağlamda hemşire, Parkinson tanısı almış hastanın hastalık ile baş etmesine, bağımlılık halini yönetmesine ve bağımsız davranış geliştirmesine destek olmalıdır. Hemşirelik bakım planında beden imgesinde değişim, fiziksel harekette bozulma, düşme riski, öz bakım yetersizliği, sözel iletişimde bozulma, beslenmede değişiklik, konstipasyon, solunum güçlüğü, üriner sistemde değişim, uyku kalitesinde değişim gibi tanılar yer almalıdır. Bakım planı hastalık tanısının belirleyici kriterleri ve gereksinimleri doğrultusunda yapılmalı ve uygulanmalıdır⁴⁴.

Pek çok dejeneratif nörolojik bozuklukta, rehabilitasyon gibi farmakolojik olmayan tedaviler rahatlamaya yardımcı olmaktadır. Kuvvet antrenmanı, yürüyüş, denge antrenmanı ve hidroterapi dahil olmak üzere belirli fizyoterapi türleri, Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozuklukları olan kişilerde işlevselliği ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabildiği gibi bakıcılar üzerindeki baskıyı da azaltmaktadır. Teletıp gibi yeni alternatif yöntemler Parkinson

hastalarının bakıma erişimini artırmak ve kolaylaştırmak için kullanılmaktadır⁴⁵.

Fizyoterapi ve rehabilitasyon, medikal tedavi ile eş zamanlı olarak kullanıldığında hastanın yaşam kalitesini anlamlı ölçüde arttırmaktadır. Temel amaç hastanın güvenilir ve durumuna en uygun bağımsızlık düzeyini ve iyilik halini sağlamaktır. Parkinson hastalarında rehabilitasyon hedefleri Tablo-I'de verilmiştir⁴⁶.

Tablo I. Parkinson Hastalarında Rehabilitasyon Hedefleri

Hareketliliği korumak ve/veya arttırmak
Eklem hareket açıklığını korumak, kas kısalmalarını önlemek
Duruşu düzeltmek, denge sorunlarını gidermek
Düşmeleri önlemek
Kas koordinasyonunu arttırmak
El beceri ve koordinasyonunu sağlamak
Kardiyopulmoner durumunu arttırmak
Yutma problemlerinin azaltılması/giderilmesi
Otonomik bozuklukları düzeltmek
Anlaşılabilir konuşmayı sağlamak
Nörojenik mesane ve barsak için uygun yaklaşımları geliştirmek
Hastanın toplumsal yaşama katılımını sağlamak

9. Sonuç

Bakım veren aile bireylerinin bakım verme yükleri, yaşadıkları maddi ve manevi güçlükler hastalığın ilerlemesi ile artmaktadır. Bu nedenle Parkinson hastasına bakım veren bireylere yönelik eğitimlerin planlanması ve süreç ile ilgili desteğin verilmesi gerekmektedir. Aile bireylerinin hastaya tanı konulmasından itibaren, hasta bakım sürecine etkin katılmalarının sağlanması, tedavi ve ilaçlar hakkında gereken desteğin verilmesi ve varsa yanlış ilaç uygulamalarının tespit edilmesi, bakım veren bireylere evde bakım hizmetleri ve aile sağlığı merkezleri hakkında bilgi verilerek, bu süreçte sağlık birimlerinden destek almalarının sağlanması ve iletişimin bakım verenlerle sürekli devam ettirilmesi, Parkinson alanında uzman hemşirelerin yetiştirilmesi için gereken lisans ve lisans üstü eğitim müfredat programlarının düzenlenmesi, kurum veya kurumlar arası eğitimlerin planlanması, ayrıca akademik çalışmaların yapılması ve sonuçlarının paylaşılması gerekmektedir. Bu durumda Parkinson hastalığı ile ilgili yeni gelişmeler takip edilerek, hemşirelik sürecindeki iyileştirmeler sağlanacak, bakım vericilerin eğitimleri güncel kalacak, desteklerin ve eğitimlerin devamlılığının sağlanması daha verimli olacaktır.

Parkinsonda Hemşire ve Bakım Vericiler

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme türünde makale olduğundan etik kurul iznine gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.A., A.Ş.; Veri toplama ve işleme: A.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Derleme makalesi yazılmıştır, analiz ve veri yorumlaması yoktur; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.Ş., F.A., S.E.İ.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Ogul, E. (2002). Klinik Nöroloji. İstanbul: Nobel ve Güneş Yayınevi.
- Güzel, R., Sarpel, T. (2005). Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri, Romatizma Dergisi, 20 (1), 55-63.
- Sarıkaya, K. (2022), Parkinson hastalarına bakım veren bireylerin yaşadıkları güçlükler ve bakım yüklerinin belirlenmesi, İstanbul Gök Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
- Liu, W., Zhang, İ.K., Du, K.H. (2019). Effect of comprehensive nursing on quality of life and nursing satisfaction in Parkinson's patients. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 12 (10), 12340-12347.
- Civil, M., (2018) Parkinson hastalarında yaşam kalitesi ve hemşirelik bakımı, Sağlık ve Toplum Dergisi, 28(2), 9-15.
- Balestrino, R., Schapira, AHV. (2020), Parkinson disease, European Journal of Neurology, 27 (1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.
- Özbayrak, V. (2021), Parkinson hastalarının yaşam kalitesi ve ilaç inançlarının değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi: Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Çeliker, Ö. (2015), İdiopatik parkinson hastalığında stn ve gpi derin beyin stimülasyonunun motor semptomlar, nonmotor semptomlar ve denge üzerine 56 etkisinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye.
- Ertürk, G. (2019), Parkinson hastalığının emekliliğe etkisi, Yüksek Lisans Tezi: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Usta, A. (2021), Donma fenomeni olan ve olmayan parkinson hastalarında vücut imajının denge ve yürüyüş üzerine etkisinin incelenmesi, Doktora Tezi: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016), The clinical symptoms of parkinson's disease, Journal of Neurochemistry, 139(1), 318-324.
- Batla, A. (2018), Dystonia: a review, Neurol India, 66, 48-58.
- Ribot, B., Aupy, J., Vidailhet M., Mazere, J., Pisani, A., Bezard, E., Guehl, D., Burbaud, P. (2019), Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology, Progress in Neurobiology, 182.
- Snaith, A., Wade, D. (2014), Dystonia, BMJ Clinical Evidence, 1211.
- Marshall, C.R., Hardy, C.J.D., Volkmer, A., Russell, L.L., Bond, R.L., Fletcher, P.D., Clark, C.N., Mummery, C.J., Schott, J.M., Rossor, M.N. (2018), Primary progressive aphasia: a clinical approach, J Neurol, 265(6), 1474-1490.
- Amara, A.W., Memon, A.A. (2018), Effects of exercise on non-motor symptoms in parkinson's disease, Clinical Therapeutics, 40(1), 8-15.
- Bülbül, N.G., Akbostancı, C. (2017), Parkinson hastalığı ve prodromal semptomlar, Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 20(1-2), 28-32.
- Chunduri, A., Crusio, W.E., Delprato, A. (2020), Narcolepsy in Parkinson's disease with insulin resistance, Version 2(9), 1361.
- Schapiro, A.H.V., Chaudhuri, K.R., Jenner, P. (2017), Non-motor features of Parkinson disease, Neuroscience, 18(7), 435-450
- Wakasugi, Y., Yamamoto, T., Oda, C., Murata, M., Tohara, H., Minakuchi, S. (2017), Effect of an impaired oral stage on swallowing in patients with Parkinson's disease, J Oral Rehabil, 44(10), 756-762.
- Argolo, N., Sampaio, M., Pinho, P., Melo, A., Nobrega, A.C. (2015), Swallowing disorders in Parkinson's disease: impact of lingual pumping, Int J Lang Commun Disord, 50(5), 64-69.
- Lopez-Liria, R., Egeda, J.P., Ramirez, F.A.V., Parra, J.M.A., Ramos, R.T., Gazquez, M.J.M., Perez, P.R. (2020), Treatment of dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review, Int J Environ Res Public Health, 17(11), 4104.
- Apaydın H., Özekmekçi S., Oğuz S., Zileli İ. (2013). Parkinson Hastalığı Hasta Ve Yakınları İçin El Kitabı. 5. Baskı. Baycınar Tıbbi Yayıncılık. İstanbul
- Buttery, PC., Barker, RA. (2014). Treating Parkinson's disease in the 21st Century: Can stem cell transplantation compete? The Journal of Comparative Neurology. 522 (12), 2802-16. <https://doi.org/10.1002/cne.23577>
- Samanta, J., Hauser, R.A (2007), Duodenal levodopa infusion for the treatment of parkinson's disease, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 8(5). <https://doi.org/10.1517/14656566.8.5.657>
- Yiğit, G., Arıcıoğlu, F. (2015), Günümüz ve gelecekte parkinson hastalığı için farmakolojik tedavi yaklaşımları, Müsbed, 5(4), 265 - 273. <https://doi.org/10.5455/musbed.20150827011840>
- Giugni, JC., Okun, MS. (2014) Treatment of advanced parkinson's disease. Curr Opin Neurol, 27(4), 450-60. doi: 10.1097/WCO.0000000000000118
- Fernandez, H. H., Odin, P. (2011) Levodopa-Carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. Current Medical Research And Opinion. 27(5), 907-919. Doi:10.1185/03007995.2011.560146.
- Erkoç Ataoglu, N. E., & Tokcaer Bora, H. A., (2021). Parkinson hastalığında ileri evre tedavi; cerrahi dışı cihaz destekli tedaviler. Türkiye Klinikleri Nöroloji - Parkinson Hastalığı (pp.79-84), Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.
- Suedmeyer, M., Ebersbach, G., Holtmann, M., Jost, W., Odin, P., Schrader, C., Winkler, C. (2016), Practical use of the Levodopa Pump, Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 84(7), 404 - 410. Doi:10.1055/s-0042-104503
- Gamez, C. Y.M., Biller, N.A. (2021). Living with parkinson's disease and connected to the duodopa pump: A qualitative study, Qualitative Research In Medicine And Healthcare. 4,3. <https://doi.org/10.4081/qrmh.2020.9427>.
- Savaş, A., Akbostancı, C. (2013), Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyon, Türk Nöroloji Dergisi, 24(2), 168-172.
- Post, M. (2014). Definitions of quality of life: What has happened and how to move on. Topic Spinal Cord Inj Rehabil, 20(3), 167-180. <https://doi.org/10.1310/sci2003-167>
- Çolakoğlu BD. (2014). Parkinson hastalığında yaşam kalitesi ve ölçümü. Türk Nöroloji Dergisi, 20, 38-41.
- Zhao, N., Yang, Y., Zhang, L., Zhang, Q., Balbuena, L., Ungvari, G.S., Zang, Y.F., Xiang, Y.T. (2020), Quality of life in parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. CNS Neurosci Ther. 27, 270-279. <https://doi.org/10.1111/cns.13549>
- Wu, Y., Guo, X.Y., Wei, Q.Q., Song, W., Chen, K., Cao, B., Ou, R.W., Zhao, B., Shang, H.F. (2014), Determinants of the quality

- of life in parkinson's disease: Results of a cohort study from southwest china. *Journal of the Neurological Sciences*.340, 144-149 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.014>
37. Garcia, DS., Estrada, MB., Calopa, M., Sevilla, FE., Ruiz, PJG., Grandas, F., Kulisevsky, J., López-Manzanares, L., Castrillo,JCM., Mir, P., Pagonabarraga,J., Errazquin, FP., Salom, JM., Tijero, B., Valdeoriola, F., Yáñez, R., Avilés, A., Luquin, MR. (2021), Present and future of parkinson's disease in Spain: PARKINSON-2030 Delphi Project. *Brain Sci.* 11(8), 1027.
 38. Şen, M. (2021), Parkinsonlu hastalarda yaşam kalitesinin ve bakım gereksinimlerinin değerlendirilmesi, Doktora Tezi: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul,Türkiye
 39. Akın, S. (2015),Parkinson ve hemşirelik yaklaşımları, *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 14,165-175.
 40. Sakakibara, K., Kabayama, M., Ito, M. (2015), Experiences of "endless" caregiving of impaired elderly at home by family caregivers: a qualitative study, *BMC Research Notes*, 8, 827.
 41. Çiçek, Z. (2012), Parkinson hastalığı olan bireye bakım verenlerin algıladıkları sosyal destek ile bakım yükü arasındaki ilişkinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye.
 42. Tan, S.B., Williams, A.F., Tan, E.K., Clark, R.B., Morris, M.E. (2020), Parkinson's disease caregiver strain in Singapore, *Journal List Front Neurology*, 11, 455.
 43. Jarman, B.,Hurwitz,B., Cook,A., Bajekal, M., Lee, A. (2002). Effects of community based nurses specialising in parkinson's disease on health outcome and costs: Randomised controlled trial. *The BMJ.* 4(324),7345. doi:10.1136/bmj.324.7345.1072
 44. Durna, Z., Akın, S., Özduş, K. (2012) İç Hastalıkları Hemşireliği Uygulama Rehberi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,187-198.
 45. WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease> Erişim tarihi:07.04.2023
 46. Akbostancı, M. Cenk. (2018) Klinik pratikte hareket bozuklukları, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri.

DERLEME

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü

Ali Eren İŞKİN, Ferah BUDAK

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

ÖZET

Glutasyon (GSH) ve glutasyon peroksidaz 4 (Glutathione peroxidase 4; GPX4) gibi lipid onarım sistemleriyle kontrol edilen ve çoklu doymamış yağ asidi (polyunsaturated fatty acids; PUFA) biyosentezini de kapsayan, bir dizi enzimatik reaksiyon ile korele olan ölüm tipine ferroptoz adı verilir. Ferroptoz aynı zamanda, ferröz (Fe^{+2}) demire bağımlı hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır. Apoptoz, piroptoz, otofaji gibi diğer hücre ölüm yollarından farklı özellikler gösterir. Ferroptoz sırasında gözlemlenen en önemli morfolojik özellikler; mitokondride gözlenen küçülme ve membran yoğunluğudur. Biyokimyasal özellikler ise, hücre içi serbest demir miktarındaki artış ve lipid peroksidasyonudur. Ferroptoz, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişiminde önemli rol oynaması nedeniyle çok sayıda araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Bu hastalıkların yanı sıra; GPX4, GSH aktivitesinde azalma ve ortamda reaktif oksijen türlerinin (ROT) birikimi gibi olaylar ile birçok enfeksiyon hastalığında da ferroptoz süreci görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ferroptoz. Demir. Lipid peroksidasyonu. GPX4. Enfeksiyon.

Ferroptosis in Infectious Diseases

ABSTRACT

The type of death that is controlled by lipid repair systems such as glutathione (GSH) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) and correlates with a series of enzymatic reactions, including polyunsaturated fatty acids (PUFA) biosynthesis, is called ferroptosis. Ferroptosis has also been defined as a ferrous (Fe^{+2}) iron-dependent type of cell death. It shows different features from other cell death pathways such as apoptosis, pyroptosis, autophagy. The most important morphological features observed during ferroptosis; shrinkage and membrane density observed in mitochondria. Biochemical features are the increase in the amount of intracellular free iron and lipid peroxidation. Ferroptosis has become the focus of numerous studies because it plays an important role in the emergence and development of diseases such as neurodegenerative diseases and cancer. Besides these diseases; Ferroptosis process can be seen in many infectious diseases with events such as decrease in GPX4, GSH activity and accumulation of reactive oxygen species (ROS) in the environment.

Keywords: Ferroptosis. Iron. Lipid peroxidation. GPX4. Infection.

Canlı organizmalarda, doku iç dengesi için veya stres altında biyolojik dengeyi sağlamak için gerekli olan olaylar dizisine, düzenlenmiş hücre ölümü (DHÖ) adı verilir¹. Ferroptoz, 2012 yılında Dixon tarafından yeni bir hücre ölüm tipi olarak ileri sürülmüştür². Demir ve reaktif oksijen türlerine (ROT) bağımlı bir hücre ölüm tipidir. Morfolojik ve biyokimyasal açıdan otofaji ve apoptoz gibi diğer hücre ölüm tiplerinden ayrılan karakteristik özelliklere sahiptir. En önemli

karakteristik özellikleri arasında, azalan veya kaybolan mitokondri kristası, yırtılmış dış mitokondriyal membran ve yoğunlaştırılmış mitokondriyal membran bulunmaktadır³. Ferroptoz mekanizması; alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişiminde görev alırken; aynı zamanda testisler, böbrekler, kalp ve beyin gibi organlarda da meydana gelebilir. Böylelikle vücuttaki çeşitli patofizyolojik süreçlerde de ferroptozun rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁴. Ferroptoz enfeksiyon hastalıklarında rol oynamaktadır. Enfekte hücrelerde lipid peroksidasyon seviyelerini önemli ölçüde etkileyen mikrobiyal enfeksiyonlar, kan dolaşımında yüksek seviyelerde ROT-bağımlı lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur. Aynı zamanda; glutasyon (GSH) ve glutasyon peroksidaz 4 (Glutathione peroxidase 4; GPX4) aktivitesinin azalması, antioksidan özellik gösteren sistem X_c^- (SX_c^-)'nin baskılanması, ferröz (Fe^{+2}) demir seviyesinin yükselmesi mikrobiyal enfeksiyonların, ferroptoz mekanizmasını

Geliş Tarihi: 04.Ağustos.2023

Kabul Tarihi: 28.Kasım.2023

Dr. Ferah BUDAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı,
Görükle Yerleşkesi 16059
Nilüfer/BURSA
Tel: 0224 294 00 00
E-posta: fbudak@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Eren İŞKİN: 0009-0005-2987-3475

Ferah BUDAK: 0000-0001-7625-9148

tetiklediğinin birer belirteçleridir. Bu durumun sonucunda, ferroptoz reaksiyonları meydana gelebilir. Bu derlemedeki amacımız, ferroptoz ve mekanizmalarını açıklayıp, enfeksiyon hastalıklarında ferroptozun rolünü değerlendirmektir.

1.1. Ferroptoz ve mekanizmaları

1.1.1. Ferroptoz endükleycileri

GSH ve GPX4 gibi lipid onarım sistemleriyle denetlenen ve çoklu doymamış yağ asitleri (polyunsaturated fatty acids; PUFA) biyosentezini de kapsayan, bir dizi enzimatik reaksiyon ile gerçekleşen hücre ölüm tipi olan ferroptoz;

- SXC^- 'nin baskılanması,
- GPX4'ün baskılanması
- GPX4'ün bozulması ve antioksidan koenzim Q10 (CoQ10)'nun tüketilmesi,
- Demirin oksitlenmesi ve GPX4'ün dolaylı olarak inaktive edilmesi,
- Mitokondriyal voltaja bağlı anyon kanalları (Voltage-dependent anion channel; VDAC)'nın aracılık ettiği ferroptoz,
- p53 aracılı ferroptoz gibi birçok yol ile harekete geçirilebilir¹.

1.1.1.1. SXC^- 'nin baskılanarak ferroptozun endüklenmesi

SXC^- , sistin/glutamat antiporter sistemi olarak bilinmektedir. Heterodimerik amino asit taşıyıcı (HAT) ailesine aittir. Bu sistem, hafif zincir alt birimi SLC7A11 (xCT) ve ağır zincir alt birimi SLC3A2 (CD98, 4F2hc) olmak üzere iki alt birimden oluşur⁵. Bu iki alt birim, hücre dışı kovalent disülfid bağı ile bağlıdır. SLC3A2, SXC^- 'nin yapısal kararlılığının korunmasında önemli bir rol oynar⁵. Hücre içinde yer alan glutamatı hücre dışına atarken, hücre dışında yer alan sistini hücre içine taşımakla görevlidir⁶. Hücre içine alınan sistin ilerleyen süreçlerde GSH sentezinde kullanılmak üzere sistine çevrilir. GSH; sistenin, glutamat ve glisinle birleşmesiyle meydana gelir. GSH sentezinin önemli aşaması; sistinin hücre içine alınıp, sistine çevrilmesidir. Oksidatif stresin neden olduğu hasardan hücreleri korumada GSH, kilit bir role sahiptir⁷. GSH; ROT'u ve reaktif nitrojeni azaltma özelliği de gösterir. GPX4 aktivitesinde düşüş, hücre antioksidan yeteneğinde azalma, lipid-ROT kümülatifi, oksidatif hasar ve sistin emiliminin engellenmesi gibi olumsuz sonuçlar, SXC^- mekanizmasının inhibisyonu sonucunda ortaya çıkar⁸. Dai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüsü ile enfekte olan primer efüzyon lenfoma hücrelerinde intrasellüler GSH miktarının düştüğü ve SXC^- aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmiştir⁹. Hepatit B virüsü (HBV) kaynaklı karaciğer hastalıklarında rol alan ve fonksiyonel özelliklere sahip olan protein, HBV

proteini X (HBx)'dir. HBx'in, SLC7A11'in down-regülasyonu yoluyla hepatositlerde ferroptozu teşvik edebileceği gösterilmiştir¹⁰. A549 hücre hattı kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, H1N1 domuz gribi virüsü (H1N1 swine influenza virus; SIV)'nün replikasyon için SLC7A11 düzeyindeki düşüş ve GSH miktarının azalmasına bağlı olarak ferroptozu harekete geçirdiği gösterilmiştir¹¹.

Erastin ilk olarak 2003 yılında, ferroptoz endükleycisi olarak tanımlanan ve SXC^- mekanizmasının bir heterodimerik parçası olan SLC7A11'i inhibe etme özelliği gösteren bir bileşiktir. Bu bileşiğin aynı zamanda, kanser tedavisi için de potansiyel bir özellik gösterdiği bildirilmiştir¹². Romatoid Artrit gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan Sülfasalazin (SAS), SXC^- mekanizmasının inhibisyonuna neden olmaktadır. SAS, erastin bileşiğine benzemekte ancak daha az etkinlik göstermektedir¹³.

1.1.1.2. GPX4'ü baskılayarak ferroptozun endüklenmesi

GPX4, ferroptoz sürecinde kilit bir rol oynar ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Lipit peroksidasyonunu ve ferroptozu önleyerek T hücre sağ kalımına aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁴. Redükte GSH'yi oksitlenmiş glutatyona (GSSG) çevirir. Sitotoksik lipid hidroperoksitlerine (L-OOH) karşılık gelen alkollere (L-OH) indirgeme gibi önemli bir fonksiyona sahiptir. GPX4 aktivitesinde bir inhibisyon olursa, lipid peroksitlerin birikimi meydana gelir⁸. B1 ve marjinal zon B (MZ B) hücrelerinin gelişimi ve antikor cevapları için GPX4'ün gerekli olduğu tarif edilmiştir. Ferroptotik hücre ölümünün sebeplerinden biri de bu hücrelerde (B1 ve MZ B) GPX4'ün silinmesidir. Bu durum, model organizma üzerinde yapılan bir çalışmada tarif edilmiş ve farelerde *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı IgM antikor cevaplarını bozduğu gösterilmiştir¹⁵. Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada; down-regüle GPX4 ekspresyonuna sahip olan hücrelerin ferroptozu karşı daha duyarlı olduğu ancak up-regüle GPX4 ekspresyonuna sahip olan hücrelerin ise ferroptozu engellediğini bildirmişlerdir¹⁶. Hacıoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, boraksın Poli(rC)-bağlayıcı protein 1 (Poly(rC)-binding protein 1; PCBP1) ve otofajinin aracılık ettiği ferroptoz sinyal yolu üzerindeki etkileri araştırılmış ve neticesinde; bor bileşiği olan boraksın U87-MG hücrelerinde GPX4, GSH, PCBP1 seviyelerinde düşüşe ve malondialdehit (MDA), asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; ACSL4), Beclin1 seviyelerinde ise artışa yol açtığı bildirilmiştir¹⁷. Yapılan bir diğer çalışmada ise, SLC7A11 veya GPX4'ün inhibe edilmesinin karaciğerdeki *Plasmodium* enfeksiyonunu azalttığı bildirilmiştir¹⁸. GSSG konsantrasyonunun HIV enfeksiyonunda

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

yükseldiği, makrofajlarda GSH miktarının azaldığı ve pro-enflamatuvar sitokinlerin arttığı bir başka çalışmada gösterilmiştir¹⁹.

RAS-seçici öldürücü 3 (RAS-selective lethal; RSL3) bileşiği, bir elektrofilik kısım ve bir kloro-asetamid kısım içeren, GPX4'ün nükleofilik kısmı ile tepkimeye girebilen ve ferroptozu tetikleyen bir bileşiktir²⁰. Bu bileşik, GPX4'ün aktif bölgesinde yer alan nükleofilik amino asit kalıntısı olan seleno-sistein ile tepkimeye girerek, GPX4'ün etkisizleşmesine neden olmaktadır².

1.1.1.3. GPX4'ün bozulması ve antioksidan Koenzim Q10 (CoQ10)'nun tüketilmesi

FIN56, spesifik bir ferroptoz endükleycisidir. Ferroptozu iki farklı yol ile endükler. İlki, GPX4'ün bozulmasını arttırmaktır. İkincisi ise, CoQ10'un fazlalığını tüketen FIN56-aracılı mevalonat yolağıdır²¹. U118 ve LN229 glioblastoma (GBM) hücre hatlarında, FIN56 bileşiğinin anti-tümör etkisini araştırılmış ve sonucunda, FIN56 bileşiğinin ferroptozu teşvik ederek tümör hücrelerinin proliferasyonunu azalttığı ve hücre canlılığını olumsuz yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır²².

1.1.1.4. Demirin oksitlenmesi ve GPX4'ün dolaylı olarak inaktive edilmesi

FINO₂, güçlü bir ferroptoz endükleyci endoperoksittir. Bu bileşiğin önemli özellikleri arasında; demiri oksitleme, indirekt olarak GPX4'ün inhibisyonunu sağlama ve lipid peroksidasyonunu artırma bulunmaktadır^{23,24}.

1.1.1.5. Mitokondriyal VDAC'lerin aracılık ettiği ferroptoz

Mitokondri ile sitoplazma arasındaki moleküler ve iyon alışverişini sağlayan iyon kanalına VDAC adı verilir. VDAC, dış mitokondri zarında yer alır⁴. Mitokondriyal metabolik bozukluk, ROT üretimi ve oksidatif ölüm, VDAC'nin geçirgenliğinin bazı bileşikler tarafından değiştirilmesiyle ortaya çıkan durumlardır⁴.

Yagoda ve ark. yaptıkları bir çalışmada; erastin bileşiğinin, VDAC'ler üzerinde olumsuz bir etki göstererek, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu ve sonucunda hücre ölümüne neden olduğunu bildirmişlerdir¹²⁶.

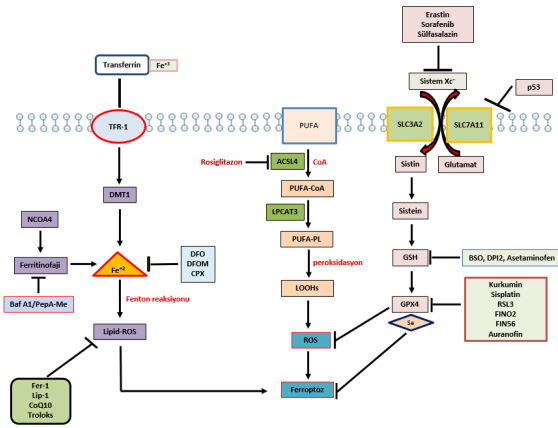
1.1.1.6. p53 aracılı ferroptoz

p53, tümör baskılayıcı bir gen dir. Tümör hücre döngüsünün durmasına, yaşlanmaya ve apoptozza katkı sağlayan bir gen olarak da işlev gösterir⁴. p53, SXC⁻ mekanizmasının hafif zincir alt birimi olan SLC7A11'in inhibisyonunu sağlayarak, sistin alımını durdurur. Böylelikle, ferroptoz sürecine de katkıda bulunur²⁵. P47S veya S47 olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizm (Single-nucleotide polymorphism; SNP) rs1800371'in, TP53'ün SLC7A11 ve GLS2 (glutaminase 2) dahil olmak üzere

ferroptozda görev alan genleri regüle etme kabiliyetlerini bozarak hücre ölümüne ve demir birikimine neden olduğunu Jennis ve arkadaşları bildirmiştir²⁶.

1.1.2. Ferroptoz'un moleküler temeli

ROT, oksidatif stresteki artış sonucunda meydana gelen bir süreçtir. ROT'ların birikmesi, lipid peroksidasyonuna ve zar defektine neden olan, membran fosfolipidleri dahil olmak üzere çeşitli hücrel bileşenleri etkileyebilir. Böylelikle, lipid peroksidasyonunun birikmesi hücrelerin antioksidan savunma mekanizmalarını stimüle ederek, ferroptozu neden olur²⁷. Aynı zamanda, demir iç dengesindeki defektler (örneğin: aşırı demir yüklenmesi, demir eksikliği gibi) fenton reaksiyonuna ve neticesinde ROT oluşumuna neden olup ferroptotik hücre ölümü sürecine katkıda bulunur²⁸.



Şekil 1: Temel ferroptoz mekanizmaları^{29,30,31}

Sistem Xc⁻'yi, erastin sınıfı endükleyciler inhibe etmektedir. Glutasyon (GSH), Sistem Xc⁻'de önemli rolü bulunan antioksidandır. Asetaminofen, Butiyonin sülfoksimin gibi bileşikler GSH'ı inhibe eder. Glutasyon peroksidaz 4 (GPX4), lipid peroksidasyonunun inhibitörüdür. RSL3 sınıfı endükleyciler, GPX4'ü inhibe eder. Ferroptoz reaksiyonları, GPX4 aktivitesinde azalma sonucu meydana gelir. Hücre içi Fe²⁺ yoğunluğunun artmasıyla fenton reaksiyonları oluşur ve sonucunda ferroptoz süreci meydana gelir. DFO, CPX ve DFOM gibi demir şelatörleri Fe²⁺ yoğunluğunu inhibe eden bileşiklerdir. Ferroptoz'un temel elementlerinden biri de, çoklu doymamış yağ asitleridir ve lipid peroksidasyonuna karşı çok hassastır. (BSO: Butiyonin sülfoksimin, DPI: Difenilen iyodonyum, GSH: Glutasyon, GPX4: Glutasyon peroksidaz 4, PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA-CoA: Koenzim-A ile aktive olan çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA-PL: Çoklu doymamış yağ asitleri ile açillanmış fosfolipitler, LOOH: Lipid hidroperoksitler, ROS: Reaktif oksijen türleri, TFR1: Transferrin reseptör 1, DMT1: İki değerlikli metal taşıyıcı 1, DFO: Deferoksamin, DFOM: Desferrioksamin B-metan sülfonat, CPX: Siklopiroks, Fer-1: Ferrostatin-1, Lip-1: Liproxstatin-1, CoQ10: Koenzim Q10.)

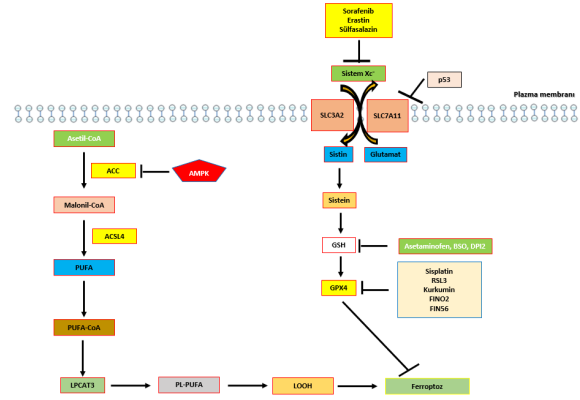
1.1.2.1. Lipid peroksidasyonu

Lipid, hücre membranlarının temel yapıtaşlarından biridir. Bu bileşim geçirgenlik, bütünlük ve akışkanlık gibi biyomembran özelliklerini belirler. Lipid peroksidasyonu, biyomembranın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde bozulmalara neden olur³². Oksidatif hasar, lipitlerde de meydana gelebilir. Sonucunda toksik lipid hidroperoksitler üretebilir. Bu durum, en fazla PUFA'larda görülür^{20,33}. Enzimatik olmayan, kendiliğinden oto-oksidasyon ve birkaç enzim aracılığıyla katalize edilen enzim-aracılı olaylar aracılığıyla lipid peroksidasyonu iki temel mekanizma ile işlev gösterir.

Serbest halde dolaşan demir, hidrojen peroksit (H_2O_2) ile tepkimeye girer. Ferrik demir (Fe^{+3}) ve bir hidroksil radikali üretir. Bu durum; enzimatik olmayan, kendiliğinden oto-oksidasyon mekanizmasıdır³⁴. Lipid peroksidasyon prosesini başlatan hidroksil radikalleridir. Lipid peroksidasyonunu hızlandıran, PUFA'lara stereo-spesifik oksijen ilavesini katalizleyen ve heme olmayan demir içeren di-oksijenazlar; lipooksijenaz (Lipooxygenases; LOX)'lar, araşidonik asit ve linoleik asitlerdir. Bu durum, birkaç enzim aracılığıyla katalize edilen, enzim-aracılı olaylar aracılığıyla lipid peroksidasyon oluşum mekanizması olarak açıklanır³⁴. Fosfatidiletanolamin (Phosphatidylethanolamine; PE) içeren fosfolipitlere esterlenen ve zar fosfolipidlerinde lipid peroksitler üreten yağ asiti tipi; PUFA'lardır³⁵. İnsan ve fare hücrelerinde çoklu doymamış yağ asitleri-fosfatidiletanolamin (Polyunsaturated fatty acids-Phosphatidylethanolamine; PUFA-PE)'lerin üretimi için gerekli olan enzimler, ACSL4 ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; LPCAT3)'tür. Bu enzimleri kodlayan genlerin silinmesi, memelilerde ferroptozu karşı dirence neden olur³⁵.

Hacıoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, kapsaisin uygulanan GBM hücrelerinde GPX4 mRNA ve protein seviyelerinin azaldığını; ACSL4 mRNA ve protein seviyelerini yükseldiğini belirtmişlerdir. Neticesinde, kapsaisin'in GBM tedavisinde ferroptozu endükleyerek anti-proliferatif etkiler sergileyebilen bir antikanser bileşeni olabileceğini ifade etmişlerdir³⁶. Lipopolisakkaritler (LPS), mikrobiyotanın bir bileşenidir. LPS, spesiyal protein l'i aktiveştirir. Özafagus dokusunda ferroptozun modülasyonunu sağlamak için ACSL4'ün ifadesinin up-regülasyonunu sağlar³⁷. Ferroptozu ve lipid metabolizmasını regüle etmek için *Bacteriodes*'ler uzun zincirli yağ asidi-CoA ligazı negatif yönde regüle etmektedirler³⁸. Bağırsak mikrobiyotası tarafından PUFA'ların biyotransformasyonu, biyoyararlanımı ve emilimi kontrol edilerek ferroptoz süreçleri yönetilmektedir³⁹. Sezgin ve arkadaşlarının yapmış oldukları, 39 yetişkin

bireyin katıldığı ve vücut kitle indeksine göre farklı grupların oluşturulduğu bir çalışmada; obezite ile oksidatif stres ve ferroptoz arasındaki ilişki araştırılmış ve bulgularında, obez bireylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında GPX4 düzeyinde azalmaların meydana geldiği ve ACSL4 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Bu iki durumu birlikte değerlendirdiklerinde, obezitenin ferroptozu endüklediğini düşünmüşlerdir⁴⁰.



Şekil 2:

Lipid peroksidasyonunun şematik gösterimi^{18,30}.

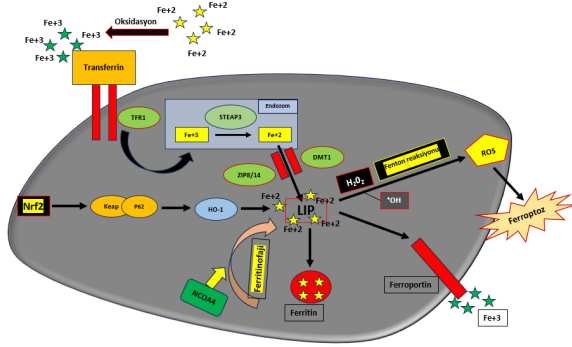
Fosfolipid-çoklu doymamış yağ asitleri (PL-PUFA) lipid peroksidasyonuna karşı ferroptoz esnasında perokside olmaktadır. PL-PUFA'lerin üretimi için gerekli olan enzimler, asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (LPCAT3)'tür. Asetil CoA, asetil CoA karboksilaz (ACC) vasıtasıyla PUFA sentezlemek için kullanılabilir. ACC'yi inhibe etme özelliği gösteren 5' AMPK, ferroptozu baskılayabilir. GPX4, ferroptozu inhibe etme özelliği taşır. (ACC: asetil-CoA karboksilaz, AMPK: AMP-aktive edici protein kinaz, ACSL4: asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4, LPCAT3: lizo-fosfatidilkolin asil-transferaz 3, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri, PL-PUFA: Çoklu doymamış açil kuyruklu fosfolipidler, LOOH: Lipid hidroperoksitler, GPX4: Glutasyon peroksidaz 4.)

1.1.2.2. Demir Metabolizması

Hücrelerde iç dengenin korunumunda kritik rol oynayan ve hücre solunumu, DNA/RNA sentezi, enzim fonksiyonu, oksijen taşınması gibi birçok fonksiyonel işlevi bulunan element, demirdir⁴¹. Vücutta dolaşımdaki transferrin proteinine bağlı biçimde yer alan Fe^{+3} , transferrin reseptörü 1 (TFR1) ile asidik ortam olan endozoma alınır. Fe^{+3} , prostatın altı-transmembran epitelyal antijeni 3 (Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; STEAP3) gibi ferri-redüktaz enzimleri aracılığıyla Fe^{+2} 'ye indirgenir. İndirgenen Fe^{+2} iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (Divalent Metal Transporter 1; DMT1, SLC11A2) vasıtasıyla endozomun içinden, sitoplazmadaki kararsız demir havuzuna (labile iron

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

pool; LIP) taşınır⁴². Sonra ferritin adı verilen, bir depolama proteini kompleksi içerisinde depolanır. Ferritin; ferritin ağır zincir 1 ve ferritin hafif zincir olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır⁴³. LIP, etkisini gösteremeyecek hale gelirse hücreler demir eksikliği reaksiyonunu ve ferritinofajiyi aktifleştirerek demir iç dengesini koruyabilir. Nükleer reseptör koaktivatörü 4 (Nuclear Receptor Coactivator 4; NCOA4); ferritinofaji sürecinde kritik rol alan kargo reseptörü olarak işlev gösterir⁴⁴. Demir akış pompası olan ferroportin (FPN, SLC11A3) aracılığıyla demirin dışarı atımı meydana gelir.



Şekil 3:

Demir metabolizmasının şematik gösterimi^{18,45}.

Kısaltmalar: TFR1: Transferrin reseptör-1, STEAP3: Prostatın Altı-Transmembran Epitelyal Antijeni 3, DMT1: İki Değerlikli Metal Taşıyıcı 1, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, NCOA4: Nükleer Reseptör Koaktivatörü 4, LIP: Kararsız demir havuzu, Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2, HO-1: Heme oksijenaz-1, H₂O₂: Hidrojen peroksit.

Demir iç dengesi sıkı bir şekilde regüle edilmektedir. Eğer demir metabolizmasında yer alan taşıyıcılardan herhangi birinde defekt, eksiklik veya mutasyon görülürse demir homeostazı bozulur ve hastalıklar meydana gelir⁴⁶. Hou ve arkadaşları yayınlamış oldukları bir makalede, otofaji ile korele bir gen özelliği taşıyan ATG5'in ferritinofajiyi regüle ettiğini ve ardından ferroptozu endüklediğini öne sürmüşlerdir⁴⁷. Daha sonra, Eunhee Park ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada bu görüşü doğrulamıştır. Çalışmada, erastin bileşiğinin otofaji ile korele hücre ölümünü endükleyebildiğini ve bu durumda, TFR1'in endüklenmesi ve ferritinin işlevini kaybetmesi yolu ile demire bağlı ferroptozu yol açtığını keşfetmişlerdir⁴⁸. Hacıoğlu ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, borik asidin GBM'nin temozolomid (TMZ) kemoterapisine direncini nasıl etkileyebileceği incelemiş ve borik asidin demir düzenleyici protein 2 (Iron regulatory protein 2; IRP2) ve NCOA4 aracılı ferrotinofaji sinyal yolunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. TMZ'ye dirençli GBM hücrelerinde borik asit tedavisinin IRP2 ve NCOA4

seviyelerini yükselterek ferroptozu endüklediği gösterilmiştir⁴⁹. Nitrik oksit veya doğal direnç-ilişkili makrofaq protein 1 gibi moleküller, lipokalin-2 veya ferroportin 1 (FPN1) ifadesinin endüklenmesine neden olur⁵⁰. FPN1'in aşırı ekspresyonu önemli bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis*'in sağkalımının azalmasıyla neticelenmiştir⁵¹. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, FPN1'in sadece sitozolik membranda olmadığı, fagolizozomda da lokalize olduğu tarif edilmiştir⁵².

1.1.3. Ferroptoz inhibitör mekanizmaları

Ferroptoz mekanizmasıyla ilişkili yapılan çalışmaların neticesinde, demir şelatörlerinin yanında, ferrostatin-1 (Fer-1), Lipoxstatin-1 (Lip-1) ve E vitamini gibi birçok spesifik ferroptoz inhibitörü keşfedilmiştir. Bu inhibitörler, lipid peroksidasyonunu engeller⁸.

1.1.3.1. Demir birikiminin engellenmesi

PUFA'ların oksitlenmesinden sorumlu olan ve serbest demir veya demir içeren enzimler, LOX'lardır⁵³. Yeterli serbest hücre içi demirin ve membran fosfolipid-çoklu doymamış yağ asitleri (phospholipid-polyunsaturated fatty acids; PL-PUFA)'nın bulunması, ferroptozun sürdürülmesi için gereklidir. Deferoksamin (DFO) ve siklopiroks isimli demir şelatörleri, oksitlenmiş lipid türlerinin oluşumunu engelleyerek ferroptozu inhibe eder⁵³. DFO, *Streptomyces pilosus* adlı toprak bakterisinden izole edilen, alüminyum zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. DFO, güçlü demir şelatörü olarak bilinen ve düşük zar geçirgenliğine sahip polar bir molekül niteliği gösterir³³. Bu ilacın önemli özelliği, lipid peroksidasyon aracılı ferroptozun inhibisyonunu sağlamaktır. Siklopiroks; sentetik, geniş spektrumlu ve fungal hastalıkların tedavisinde kullanılan; anti-bakteriyel, anti-enflamatuvar özellik gösteren bir ilaçtır³³. Demir, yapısal olmayan protein 5B polimerazın inhibisyonunu sağlayarak, hepatit C virüsü (HCV)'nün replikasyonuna engel olur⁵⁴. Zhang ve arkadaşları, HBV ile enfekte hepatositler aracılığıyla sekrete edilen eksozomal miR-222'nin demir yükünü düşürmek için TFR1'i hedefleyebileceğini göstermiştir⁵⁵. Zika virüsü, influenza A virüsü, HIV, EV-71 gibi virüslerin, ferrik amonyum sitrat gibi ferrik içeren tuzları inhibe ettiği bildirilmiştir⁵⁶.

1.1.3.2. Lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesi

Ferroptoz reaksiyonlarından bir diğeri de, membran lipidlerinin oksidatif hasarıdır. Bu süreç hem serbest PUFA'larda hem de PUFA içeren membran fosfolipitlerinde meydana gelir²³. PE'lerin moleküler yapısı farklılık gösterir. PUFA içeren PE'ler, fosfatidilkolin (PK) içeren PUFA'lara göre peroksidasyona daha fazla duyarlılık gösterir. Enzimatik reaksiyonlar veya enzimatik olmayan reaksiyonlar aracılığıyla peroksidasyon durumu

meydana gelebilir. Lipid peroksidasyonunun meydana gelmesinde en fazla katkıda bulunan enzimlerden biri LOX'dur⁵⁷. Hidroksil radikallerini temizleme özelliği gösterir; LOX enziminin inhibisyonuna katkı sağlayan vitamin tipi, E vitamini⁵⁸.

Güçlü ve seçici bir ferroptoz inhibitörü olan, aynı zamanda in-vitro ve in-vivo deneylerde kullanılan, sentetik bir antioksidan özelliği gösteren molekül, Fer-1'dir. Fer-1 molekülünün anti-ferroptoz özelliği göstermesindeki rolü, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesidir⁵⁹. Lip-1, anti-ferroptoz özelliği gösteren küçük bir moleküldür. Bu molekülün; anti-bakteriyel aktivite de gösterdiği ve farklı biyolojik fonksiyonlara da sahip olduğu bildirilmiştir⁶⁰. Lip-1 molekülü bulunduktan sonra araştırmacılar; hücre canlılığını iyileştiren ve ROT üretimini daha etkin bir şekilde azaltan bir bileşik sınıfı olan tetrahidro-naftiridinol isimli anti-ferroptoz özelliği gösteren molekülleri keşfetmişlerdir⁴². Bu bileşik, hem Fer-1'e hem de Lip-1'e nazaran daha güçlü ve etkin bir anti-ferroptoz özelliği göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, K vitamininin FSP1'e bağlı indirgeme yolu aracılığıyla ferroptozu önleyebildiği, Mishima ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁶¹. Feng ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, anti-ferroptoz özelliği gösteren Lip-1 bileşiğinin fare kalbinde oluşturulan iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı kardiyoprotektif özelliği araştırılmış ve sonucunda Lip-1 bileşiğinin, mitokondri ve miyokard iskemi/reperfüzyon hasarından koruduğu; aynı zamanda VDAC1 seviyesini ve mitokondriyal ROT üretimini de düşürerek etkisini gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır⁶².

2. Mikrobiyal Enfeksiyonlarda Ferroptoz

Mikrobiyal bir saldırıya cevap olarak konak hücreler, patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler) tanıyabilen çeşitli paten tanıma reseptörleri (PRR'ler) kullanır. Başlıca PRR'ler; Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), C tipi lektin reseptörleri ve RIG-1 benzeri reseptörlerdir. Lipoteikoik asit, peptidoglikan ve lipopolisakarit (LPS)'ler gibi mikrobiyal yapıları tanırlar. PRR'lerin PAMP'ler ile ligasyonunu takiben, tehlike sinyalleri çekirdeğe aktarılır. Sitokinler, kemokinler ve ROT üretimi de dahil olmak üzere bir dizi hücrel durum başlatılmış olur⁶³. STING1 aktivasyonu üzerinde, ferroptotik DAMP'lerin kendine has etkileri bulunmaktadır. GPX4 seviyesinin azalmasının neden olduğu lipid peroksidasyonundaki yükseliş, farelerde herpes simpleks virüs 1 enfeksiyonu esnasında STING1 aracılı tip I IFN antiviral bağışıklık tepkisini sınırladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁴. Zarla ilişkili NADPH oksidaz (NOX) kompleksi ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri, konak hücre-mikrop etkileşimleri durumunda tanımlanmış ROT proseslerinden ikisidir.

Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, ROT'un birincil kaynağı olarak da bildirilmiştir⁶⁵. Dokularda ROT seviyelerinde uzun süreli artışın olması, sistin-GSH-GPX4 yolağındaki antioksidan havuzunu da tüketebilir⁶⁶. Sonuç olarak, enfeksiyon esnasında ROT üretimi hızlıca artar. Bu süreç, patojen klirensini kolaylaştırır. Aynı zamanda; hücre proliferasyonu, enflamasyon ve immün cevaplarla ilgili sinyal kaskadlarında da yer alır. Bu nedenle ferroptozun mikrobiyal enfeksiyonlar üzerindeki önemi birçok araştırmannın odak noktası haline gelmiştir.

2.1. Bakteriyal Enfeksiyonlarda Ferroptoz

2.1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, basil şeklinde olup gram negatif bakteri özelliği gösterir. Bu bakteri, γ -proteobacteria sınıfından ve Pseudomonadaceae familyasındandır⁶⁷. 15-lipoksijenaz (15-LOX), lipid peroksidasyonunu katalize ederek, ferroptozu endükleme özelliği gösteren enzimdir. Genellikle bakterilerde üretilemez ancak *P. aeruginosa*'da ifade edildiği gösterilmiştir. *P. aeruginosa*'daki 15-LOX'lerin insan bronşiyal epitel hücrelerinde lipid peroksidasyonunu katalize edebileceğini, Dar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir⁶⁸. Kistik fibroz'un en önemli nedenlerinden biri, *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu oksidatif strestir. Bu gram negatif bakteri, akciğerde bulunan epitel hücrelerde ROT seviyesini yükseltebilir. Sonucunda, lipid peroksidasyonuna neden olabilir ve ferroptozu tetikleyebilir⁶⁹. *P. aeruginosa*, elastaz benzeri bir proteazı sekrete eder. Bu proteazın, bakteriyel demir alımını teşvik etmek için demire bağlı transferrini parçalayabileceği belirtilmiştir⁷⁰. Yapılan bir çalışmada, fare modeli üzerinde *P. aeruginosa*'nın neden olduğu yara enfeksiyonunu tedavi etmek adına yara örtüsü olarak Demir (III) Klorür ($FeCl_3$) taşıyacak termal duyarlı hidrojel geliştirilmiştir. $FeCl_3$ aracılı ferroptoz endüklenecek, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu yara enfeksiyonunun tedavi edilebileceği gösterilmiştir⁷¹.

2.1.2. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis; gram pozitif, yavaş büyüyen bir basildir. Bu bakteri, insanda akciğer tüberkülozuna yol açar. Bu bakteri kan dolaşımına geçmesi durumunda, damar yoluyla böbrekler, omurga ve beyin gibi vücudun diğer organlarına tutulum gösterebilir. Basilin fagositozu, hücre içi çoğalması, enfeksiyonun latent fazı ve aktif akciğer enfeksiyonu olmak üzere tüberkülozun pulmoner formunun gelişim göstermesi birbirini takip eden dört aşamaya bağlıdır⁷². Enfekte olmuş hücrenin ferroptoz geçirmesindeki temel durum, enflamasyonlu hücrelerde ve dokularda artan demir seviyeleridir. *M. tuberculosis* enfeksiyonunda ferroptoz, nekrozun temel mekanizmasından biridir. Mikobakteri kaynaklı makrofaj nekrozunda, artan demir, lipid

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

peroksidasyonu (MDA düzeyinin artışı) ve mitokondriyal süperoksitlere bağlı olarak GPX4 seviyeleri azalmıştır. Bu durum, ferroptozun özellikleri arasında yer almaktadır⁵⁰. *M. tuberculosis*; heme oksijenaz (HO-1) olarak isimlendirilen konakçı enzimini endükleme özelliği gösterir⁶³. *M. tuberculosis*'in neden olduğu akciğer hasarındaki patolojik rolüne ilişkin, ferroptoz mekanizmasında yer alan önemli farmakolojik bileşiklerin (Fer-1 veya N-asetil sistein (N-acetylcysteine; (NAC)) etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁷³. Serbest radikal temizleyici özelliği gösteren antioksidan vitamin, E vitamindir. Tüberküloz hastalarında, antioksidan konsantrasyonları azalmaktadır. Sonucunda, ROT oluşumu ve lipid peroksidasyon seviyesinde artışın meydana geldiği ve böylelikle ferroptozun tetiklenmesine neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir⁷⁴. Qiang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *M. tuberculosis* (Mtb) tarafından sekrete edilen ve efektör özelliği taşıyan protein tirozin fosfataz A'nın, Mtb yayılmasını ve patojenitesini teşvik etmek için ferroptozu harekete geçirdiği tespit edilmiştir⁷⁵. Yapılan bir çalışmada, Mtb ile enfekte makrofajlarda veya farelerde azalan GPX4 ve GSH; artan lipid peroksidasyon seviyeleri gibi ferroptozla ilişkili özelliklerin sergilendiği Amaral ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁷⁶. Yapılan bir diğer randomize faz iki klinik çalışmalarında; HIV ile ilişkili tüberküloz hastalarında NAC tedavisinin, MDA seviyesinde azalma ve redoks durumunu iyileştirme gibi özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir^{77,78}.

2.1.3. *Vibrio* türleri

Gram negatif özellik taşıyan ve tatlı su, nehir, deniz ortamlarında yaşayan bakteri grubu, *Vibrio spp.* 'dir'⁷⁹. İnsanlarda görülen *Vibrio* enfeksiyonu (vibriosis), tarihsel olarak; kolera veya kolera olmayan enfeksiyon olarak tarif edilmiştir. Kolera, akut ishalli bir hastalıktır. Kolera olmayan *Vibrio* enfeksiyonları ise gastroenterit, yara veya kulak enfeksiyonu ve kan dolaşım enfeksiyonları ile karakterizedir⁸⁰. *Vibrio spp.* 'nin tıbbi açıdan en önemli türü patojenik özellik gösteren türü *Vibrio cholerae*'dir. PUFA birikimi ve membran fosfolipidlerine entegrasyon mekanizmasına sahip olma özelliği, patojenik *Vibrio* türlerinde (*Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Vibrio vulnificus*) görülür⁸¹. Bakterilerde PUFA olarak isimlendirilen membran geçirgenliğini, hareketliliğini ve biyofilm oluşumunu etkileyen durumlar, ferroptoz'un tetiklenmesine yol açabilir. *Vibrio vulnificus* veya *Yersinia enterocolitica* gibi siderofilik bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlara karşı, aşırı demir yüklenmesi defekti olan hastalar bu bakterilere daha duyarlıdır. Sonuç olarak araştırmacılar, bu durumu karaciğerde demir yüklenmesi ile korele etmişlerdir⁵⁰.

2.1.4. *Salmonella typhimurium*

Salmonella; fakültatif anaerob, kamçılı, gram negatif basildir. Dünya çapında yılda 16 milyon tifo vakası, 1.3 milyar gastroenterit vakası ve 3 milyon kişide ölüme yol açar⁸². *Salmonella* invazyon proteini A, gastroenterite ve enterik ateşe neden olan *Salmonella typhimurium*'dan salgılanan bir proteindir. Bu proteinin, bağırsak epitelyal GPX4 seviyesinde ve aktivitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir⁸³. Ferroptozdaki rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da *S. typhimurium*'un, kaspaza bağlı olmayan bağırsak epitel hücre ölümüne neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁸⁴. Lim ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, makrofajların intrasellüler *S. typhimurium*'u önlemesi için demirin gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Demiri *Salmonella* içeren vakuollere, FPN gönderir. FPN, fenton ve NADH oksidaz 2 katalizinin art arda reaksiyonlarıyla ROT endükler⁸⁵.

2.1.5. *Periodontitis* türleri

Halk arasında dişeti iltihabı olarak bilinen enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, periodontium'un enfeksiyonu olarak da bilinir⁸⁶. Periodontitis hastalığının meydana gelmesinde, PUFA'ların ve ROT oluşumunun kritik bir rolü bulunmaktadır⁸⁷. Önemli periodontal patojenler arasında yer alan, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi bakteriler kendi metabolizmaları için gerekli olan demir kaynağını sağlamak üzere, konakçıdaki demir bağlayıcı proteinleri parçalayıp kullanabilme özelliği gösterir. Sonucunda, demir bağlayıcı proteinler bölündüğünde ferritin fragmentleri veya serbest demir üretilir. Bu durum, aşırı demir yüklü ortama neden olur. Böylelikle, periodontal dokuda ROT üretimi meydana gelir ve periodontal patojenlerin büyümesini, virülansını artırır; ferroptozun tetiklenmesine neden olur⁸⁷. Yao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'da *P. gingivalis* bakterisinin rolü araştırılmıştır. Farelere oral *P. gingivalis* bakterisinin uygulanmasının NAFLD'yi harekete geçirdiğini belirtmişlerdir. Böylece bu durumun, düzenli olmayan mikrobiyal metabolizmanın neden olduğu Th17/Treg dengesizliği yoluyla sonuçlanan karaciğer hücrelerinin ferroptozuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir⁸⁸.

2.1.6. *Escherichia coli*

Yaşam yeri; çevre, yiyecek ve sıcakkanlı hayvanların bağırsağı olan, *Escherichia* cinsine ait bakteridir. Bu bakteri; gram negatif, sporsuz, fakültatif anaerobik ve koliform özelliklerini taşır⁸⁹. Yapılan bazı çalışmalar, *E. coli*'nin bazı mekanizmalar geliştirdiğini belirtmiştir. Bu mekanizmalar arasında; Fe⁺²'yi özümleme, bakterilerin kendileri tarafından sentezlenen enzimleri kullanarak H₂O₂'yi ayrıştırma ve fenton reaksiyonunun substratlarını uzaklaştırma yer almaktadır^{90,91}. GTP siklohidrolaz-1 (GTP

cyclohydrolase-1; GCH1)/tetrahidrobiopterin (tetrahydrobiopterin; BH4) eksen, FSP1 ve GPX4 redoks sistemlerine paralel olarak çalışmaktadır. Bu eksen, kanser hücrelerinde ferroptoz endüksiyonu esnasında lipid peroksidasyon defektinin önüne geçilmesinde kritik bir görev almaktadır. Yapılan bir çalışmada; insan beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde ve makrofajda GCH1/BH4 ekspresyonunu arttırarak fonksiyon gösteren *E. coli K1* bakterisinin, immün sistemin gözetiminden kaçtığı bildirilmiştir³⁹. Üropatojenik *E. coli* (ÜPEC), idrar yolu enfeksiyonuna neden olan önemli bir patojendir. Yüksek demir varlığında ÜPEC enfeksiyonu, bakteri yükünün yükselmesine ve lizozomal defektin neticesi olarak konak hücre ölümüne neden olur⁹². Sonuç olarak ÜPEC enfeksiyonunun, ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.1.7. *Chlamydia trachomatis*

Zorunlu hücre içi bakteri özelliği ile karakterize olan, dünya genelinde 100 milyon kişiye cinsel temas ile bulaşan ve genellikle enfeksiyonları asemptomatik olan bakterilerden biri de *Chlamydia trachomatis*'tir⁹³. Chen ve ark., *C. trachomatis* enfeksiyonunun geç evrelerinde ferroptozun ortaya çıkışını kolaylaştırdığını bildirmiştir⁹⁴. SLC7A11, GSH veya GPX4 gibi enzimlerin seviyeleri enfekte hücrelerde azalmış ve sonucunda lipid peroksidasyon ürünleri birikmiştir. *C. trachomatis* yayılmasını durdurabilen bileşikler; Fer-1 veya Lip-1'dir. Bu bileşikler, hücre ölümünü engelleyebilir⁹⁴. Azenabor ve Mahony 2000 yılında, *C. trachomatis* ile enfekte olmuş monositlerin, Sup-T1 ve Hep-2 hücrelerinin membran hidroperoksit lipidlerinin oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Böylelikle artan lipid-ROT seviyesi, ferroptotik hücre ölümünün endüklenmesini uyarmıştır⁹⁵.

2.2. Viral Enfeksiyonlarda Ferroptoz

2.2.1. İnsan İmmün Yetmezlik virüsü

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus; HIV), immün sistemde önemli görev alan CD4 hücrelerini enfekte ederek sayılarını azaltan ve AIDS'e neden olan bir virüsdür⁹⁶. Oksidatif stres sonucunda plazma ve akciğer epitel tabaka sıvısındaki GSH içeriğinin zamanla azalması, HIV ile koreledir. HIV sero-pozitif çocukların serumunda, lipid peroksidasyon ürünlerinin yükseldiği ve GSH içeriğinin azaldığı gösterilmiştir⁹⁷. Böylelikle, bu parametrelerin değişiklik göstermesi, HIV patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kriptokokal menenjit (KM) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan kişilerde önde gelen ve immün sistemi etkileyen bir hastalıktır⁹⁸. HIV ile ilişkili KM'li hastalarda yerel ve sistemik immün cevaplarını, Jarvis ve arkadaşları değerlendirmişlerdir. Yükselen pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokin (IL-

6, IFN- γ ve tümör nekroz faktör (TNF)) seviyelerinin bazı özelliklerle korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu özellikler arasında; beyin omurilik sıvısı makrofaj aktivasyonu, mantar yükünün azalması, enfeksiyonun hızlı temizlenmesi yer almaktadır⁹⁹. Bu enflamatuvar sitokinler, DMT1 ve FPN1 seviyesini artırarak, beyin astrositleri ve mikroglia tarafından hücre dışı demir alımını destekleyebileceği bildirilmiştir⁹⁸.

2.2.2. Ciddi Akut Solunum Sendromu İlişkili Koronavirüs-2

Akut solunum sendromu (SARS) gibi ölümcül duruma neden olabilen ve grip benzeri bir özellik gösteren koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19), ciddi akut solunum sendromu ilişkili koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu, genellikle damlacık yolu ile bulaşan önemli bir hastalıktır¹⁰⁰. COVID-19 patogenezinde; hücrel redoks dengesinin ve demir uyumunun bozulduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir^{101,102}. COVID-19 enfeksiyonu, IL-6 sitokinin sekrete edilmesini endükler. IL-6 sitokini, ferritin ve hepsidin sentezini stimüle eder ve demir dengesinin bozulmasına neden olur¹⁰³. SARS-CoV-2'nin ferroptoz mekanizmasında rol alan sistein ile ilişkili olduğu, aynı zamanda hücrel metabolizma ile de ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir¹⁰².

2.2.3. Kuş gribi virüsü

1996 yılında evcil bir kazdan izole edilen kuş gribi (H5N1) virüsü, solunum ve sindirim sistemine ait belirtilerle karakterize bir hayvan hastalığıdır¹⁰⁴. Xiang ve ark. H5N1 influenza virüs enfeksiyonunun, sitozolik demir havuzunda bir artışa sebep verdiğini bildirmişlerdir. Bu durum, lizozomal içeriğin (yüksek demir içeriği) salınmasına sebep olan lizozomal ilişkili zar proteininin yapısını değiştirdiği şeklinde açıklanmıştır¹⁰⁵. Sonuç olarak H5N1 influenza virüs enfeksiyonunun, ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.2.4. Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus; CMV), human herpes virüs ailesinin bir üyesi olup; büyük, lineer ve çift sarmallı DNA'sı 235 kb boyutuna sahip bir virüs özelliği taşır. CMV, konjenital ve perinatal enfeksiyonlarda görülür. Aynı zamanda; korioretinit, pnömoni, kolit ve nöropati gibi önemli hastalıklarda morbiditeye yol açmaktadır¹⁰⁶. CMV'ün önemli bir proteini, pUL38'dir. Bu protein, demire bağımlı endoplazmik retikulum stresinin neden olduğu erken hücre ölümünü engellemek için de-ubikitinaz olan ubikuitine-özgü proteaz 24 (USP24)'ün fonksiyonunu durdurur¹⁰⁷. USP24 de-ubikitinaz aktivitesinin önemli özelliği, NCOA4 proteinini dengeleyerek ferritinofajiyi teşvik etmesidir. pUL38 böylelikle, USP24'ün inhibisyonu yoluyla ferritinofajiyi azaltır¹⁰⁷.

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

2.2.5. Epstein–Barr virüsü enfeksiyonu

γ -herpes virüsleri ailesinin bir üyesi olup, B-lenfosit havuzunda yaşam boyu semptom göstermeden enfeksiyon sürdüren virüs, Epstein–Barr virüsü (EBV veya human herpes virüsü 4 (HHV-4))'dür. EBV, insan tümör oluşumuna yol açan virüs olarak da bilinmektedir¹⁰⁸. EBV enfeksiyonunun; EBV ile enfekte olmuş NFK (nazo-farenks karsinom) hücrelerinin kemosenitivitesini azaltan, p62/Keap1/NRF2 sinyal yolunu aktifleştirerek NFK hücrelerinde ferroptoz duyarlılığını düşürdüğü, Yuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bildirilmiştir¹⁰⁹.

2.2.6. Newcastle hastalığı virüsü

Newcastle hastalığı, *Avian paramyxovirus* serotip 1'in neden olduğu ve yalancı-tavuk vebası olarak da nitelendirilen, bulaşıcı bir viral kuş hastalığıdır¹¹⁰. Newcastle hastalığı virüsü, RNA onkolitik virüsü olarak da nitelenir. Bu virüs, U251 glioma hücrelerinde ferroptozu endükleme özelliği gösterir. Aynı zamanda, sistin ve glutamatın hücresel girişini ve çıkışını kontrol eden SXC⁻'nin iki alt biriminden biri olan SLC7A11'in baskılanmasında da bu virüsün etkisi görünmüştür¹¹¹.

2.2.7. Coxsackievirus A6

El ayak ağız hastalığına neden olan, Coxsackievirus A6 (CVA6) aseptik menenjit, ensefalit gibi önemli hastalıklara da neden olur¹¹². ACSL4, ferroptozda kritik rol alan genlerden biridir. ACSL4 geni, enterovirüslerde viral replikasyon organellerini oluşturmak için gereklidir. CV-A6'nın konakçı hücrelerde çoğalmak için ACSL4'ten faydalandığını Kung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir¹¹³. Ayrıca, ACSL4 yoluyla CV-A6 enfeksiyonunun endüklediği ferroptozun, lipid peroksidasyon ürünlerine neden olduğunu da bildirmişlerdir¹¹³.

2.2.8. Kronik Hepatit C virüsü

Hepatit C virüsü (HCV), başta kronik karaciğer hastalığına neden olur. Bu virüs; yedi alt tipe sahip, pozitif polariteli, zarflı, tek sarmallı bir RNA flavivirüsüdür¹¹⁴. Higuera ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, HCV tanılı hastaların serum örneklerinde lipid peroksidasyon ürünlerinin ve ROT üretimini arttığı gösterilmiştir⁹⁷. Sonuç olarak, bu parametrelerin değişiklik göstermesi, HCV patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Parazit Enfeksiyonlarında Ferroptoz

2.3.1. Plasmodium türleri

Sıtma, *Plasmodium* cinsi parazitlerin neden olduğu bulaşıcı, ateşli bir hastalıktır. *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* ve *P. malariae* başta olmak üzere *Plasmodium*'un dört türü vardır¹¹⁵. *Plasmodium*

parazitiyle enfekte olduktan sonra, konağa ait patern tanıma reseptörleri, parazitin PAMP'lerini ve DAMP'lerini tanır ve enflamatuvar faktörleri sekrete etmek için immün sistem hücrelerini aktive eder. Oksidatif stresin sonunda hücre ölümüne neden olabilecek büyük miktarda ROT üretmesine sebep olur¹¹⁶. Aynı zamanda *plasmodium* parazitleri, kırmızı kan hücrelerine saldırarak yeterli demir kaynağı elde edebilir ve fenton reaksiyonunu şiddetlendirerek Fe⁺² demirin artışına neden olabilir¹¹⁷. Sonuç olarak bu durum, ferroptozun tetiklenmesine neden olabilir.

2.3.2. Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi, Chagas hastalığına neden olan kamçılı bir protozodur¹¹⁸. Yapılan çalışmaya göre, araştırmacılar RSL3'ün, *T. cruzi*'deki GPX4 Tryparedoxin peroksidaz ailesini hedef aldığı ve böylelikle *T. cruzi* parazitinin bu yol ile ferroptozu tetiklediğini bildirmişlerdir¹¹⁹.

2.4. Mantar Enfeksiyonlarında Ferroptoz

2.4.1. Cryptococcus neoformans

Kriptokokoz, esas olarak *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii*'nin sebep olduğu bir mantar hastalığıdır¹²⁰. Yapılan çalışmalara göre, *C. neoformans*'ın damarlarda ve beyinde lipid peroksidasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir¹²¹. 2010 yılında yapılan bir çalışmada; araştırmacılar, *C. neoformans*'ın tavşan modelini oluşturmuşlardır. *C. neoformans*'ın, makrofajla ilişkili oksidatif stres ve ROT aracılı lipid peroksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir¹²¹. Sonuç olarak bu değişiklikler, *C. neoformans* tavşan modeli patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.2. Aspergillus flavus

Aspergillus flavus, toksik hepato-karsinojenik doğal bileşik olan aflatoksin B1 üretir ve klinik sendromları arasında; kronik granüloamatöz, sinüzit, keratit, kutanöz aspergilloz, yara enfeksiyonları ve osteomyelit bulunmaktadır¹²². Yao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre; NOX'ların, *A. flavus*'ta eksojen Fe⁺² tarafından endüklenen ferroptozu düzenleyebileceğini bildirmişlerdir¹²³.

2.4.3. Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum, dimorfik mantar özelliği gösterir ve Histoplazmoz olarak isimlendirilen akciğer enfeksiyonuna neden olur¹²⁴. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, *H. capsulatum* ile enfekte olmuş makrofajların, ROT artışına neden olduğunu, böylelikle hücre ölümüne yol açabileceğini bildirmişlerdir¹²⁵.

3. Sonuç

Ferroptoz, GSH bağımlı GPX4 mekanizması defekte uğradığında ortamda lipid-ROT birikiminin meydana geldiği, demir bağımlı programlanmış hücre ölüm şekli olarak tarif edilmektedir. Bu hücre ölüm şeklinin, yapılan çalışmalarda fizyolojik ve patofizyolojik pek çok yolakta görev aldığı belirtilmesi, ferroptoz mekanizmanın kritik bir role sahip olduğunun göstergesidir. Enfeksiyon hastalıklarında, ferroptozu tetikleyen mekanizmalarda artma/azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum, ferroptoz'un hastalık sürecinde meydana gelen doku hasarının nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. ROT aracılığıyla lipid peroksidasyon ürünlerinde artışın olması, fenton reaksiyonu aracılığıyla Fe⁺² demir artışının meydana gelmesi, GSH içeriğinin azalması ve GPX4 aktivitesinin azalması mikrobiyal enfeksiyonların, ferroptoz mekanizmasını tetiklediğinin birer göstergeleridir. Bu derlemede, ferroptoz ile enfeksiyon hastalıklarının rolü ilişkilendirilmiş ve elde edilen bilimsel veriler derlenmiştir. Enfeksiyon hastalıklarına yol açan patojenlerin ferroptoz mekanizmalarını hangi yönde modüle ettiğini ortaya koyan daha detaylı ileriki çalışmalar, enfeksiyonla mücadelede yeni bakış açıları sunacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi: İlgili çalışmanın derleme yayın olması nedeniyle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İlgili çalışmamız için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- 1- Cui, J., Zhao, S., Li, Y., Zhang, D., Wang, B., Xie, J., & Wang, J. (2021). Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Communication and Signaling*, 19(1), 1-29.
- 2- Dixon SJ. Ferroptosis: bug or feature? *Immunol Rev*. 2017;277:150–7
- 3- Mou, Y., Wang, J., Wu, J., He, D., Zhang, C., Duan, C., & Li, B. (2019). Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 1-16.
- 4- Zhao, Y., Li, Y., Zhang, R., Wang, F., Wang, T., & Jiao, Y. (2020). The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy. *OncoTargets and therapy*, 13, 5429.
- 5- Liu, M. R., Zhu, W. T., & Pei, D. S. (2021). System Xc⁻: A key regulatory target of ferroptosis in cancer. *Investigational New Drugs*, 39(4), 1123-1131.
- 6- Bridges, R. J., Natale, N. R., & Patel, S. A. (2012). System xc cystine/glutamate antiporter: An update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *British Journal of*

- 7- Yu, H., Guo, P., Xie, X., Wang, Y., & Chen, G. (2017). Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(4), 648–657. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13008>
- 8- Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., ... & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell death & disease*, 11(2), 88.
- 9- Dai L, Cao Y, Chen Y, Parsons C, Qin Z. Targeting xCT, a cystine-glutamate transporter induces apoptosis and tumor regression for KSHV/HIV-associated lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2014;7:30.
- 10- Liu, G.Z. et al. (2021) HBx facilitates ferroptosis in acute liver failure via EZH2 mediated SLC7A11 suppression. *J. Biomed. Sci.* 28, 1–13
- 11- Cheng, J. et al. (2022) Swine influenza virus triggers ferroptosis in A549 cells to enhance virus replication. *Virol. J.* 19, 104
- 12- Zhao, J., Xu, B., Xiong, Q., Feng, Y., & Du, H. (2021). Erastin-induced ferroptosis causes physiological and pathological changes in healthy tissues of mice. *Molecular medicine reports*, 24(4), 713. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12352>
- 13- Liang, C., Zhang, X., Yang, M., & Dong, X. (2019). Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Advanced materials*, 31(51), 1904197.
- 14- M. Matsushita, S. Freigang, C. Schneider, M. Conrad, G.W. Bornkamm, M. Kopf, T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection, *J. Exp. Med.* 212 (4) (2015) 555–568.
- 15- Muri, J., H. Thut, G.W. Bornkamm, and M. Kopf. 2019. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid Peroxidation and Ferroptosis. *Cell Rep*. 29:2731–2744.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.070>
- 16- Yang, W. S. & Stockwell, B. R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem. Biol.* 15, 234–245 (2008).
- 17- Hacıoğlu, C., Kar, F., Davran, F., & Tuncer, C. (2023). Borax regulates iron chaperone-and autophagy-mediated ferroptosis pathway in glioblastoma cells. *Environmental Toxicology*.
- 18- Bagayoko, S., & Meunier, E. (2022). Emerging roles of ferroptosis in infectious diseases. *The FEBS Journal*, 289(24), 7869-7890.
- 19- Morris D, Guerra C, Donohue C, Oh H, Khurasany M, Venketaraman V. Unveiling the mechanisms for decreased glutathione in individuals with HIV infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:734125
- 20- Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S., and Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, E4966–E4975. doi: 10.1073/pnas.1603244113
- 21- Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., Yang, W. S., Hayano, M., Dixon, S. J., et al. (2016b). Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat. Chem. Biol.* 12, 497–503. doi: 10.1038/nchembio.2079
- 22- Zhang, X., Guo, Y., Li, H., & Han, L. (2021). FIN56, a novel ferroptosis inducer, triggers lysosomal membrane permeabilization in a TFEB-dependent manner in glioblastoma. *Journal of Cancer*, 12(22), 6610. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6> PMID: 29610484
- 23- Gaschler MM, Andia A. A et al. FINO2 initiates ferroptosis through Gpx4 inactivation and driving lipid peroxidation. *Nature chemical biology*. 2018; 14(5):507–15. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6> PMID: 29610484

Enfeksiyon Hastahklarında Ferroptoz

- 24- Abrams RP, Carroll WL, Woerpel KA. Five-Membered Ring Peroxide Selectively Initiates Ferroptosis in Cancer Cells. *ACS Chem Biol.* 2016; 11(5):1305–12. <https://doi.org/10.1021/acscmbio.5b00900> PMID: 26797166; PubMed Central PMCID: PMC5507670.
- 25- Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature.* 2015;520:57–62.
- 26- Jennis, M.; Kung, C.-P.; Basu, S.; Budina-Kolomets, A.; Leu, J.I.-J.; Khaku, S.; Scott, J.P.; Cai, K.Q.; Campbell, M.R.; Porter, D.K.; et al. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev.* 2016, 30, 918–930.
- 27- Akiyama, H., Carter, B. Z., Andreeff, M., & Ishizawa, J. (2023). Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Updates of Ferroptosis Studies in Cancers and Leukemia. *Cells*, 12(8), 1128.
- 28- Chen, Y., Li, X., Wang, S., Miao, R., & Zhong, J. (2023). Targeting Iron Metabolism and Ferroptosis as Novel Therapeutic Approaches in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 15(3), 591.
- 29- Yao, Y., Shi, Y., Gao, Z., Sun, Y., Yao, F., & Ma, L. (2022). Ferroptosis at the crossroads of tumor-host interactions, metastasis, and therapy response. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 323(1), C95-C103.
- 30- Chen, Y., Fan, Z., Hu, S., Lu, C., Xiang, Y., & Liao, S. (2022). Ferroptosis: A new strategy for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 12, 830561.
- 31- Ju, J., Song, Y. N., & Wang, K. (2021). Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment. *Aging and disease*, 12(1), 261.
- 32- Gao, W., Zhang, T., & Wu, H. (2021). Emerging pathological engagement of ferroptosis in gut diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- 33- Gaschler MM, Stockwell BR (2017) Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 482:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- 34- Lee, J. Y., Kim, W. K., Bae, K. H., Lee, S. C., & Lee, E. W. (2021). Lipid Metabolism and Ferroptosis. *Biology*, 10(3), 184. <https://doi.org/10.3390/biology10030184>
- 35- Conrad, M., Kagan, V. E., Bayir, H., Pagnussat, G. C., Head, B., Traber, M. G., & Stockwell, B. R. (2018). Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes & development*, 32(9-10), 602–619. <https://doi.org/10.1101/gad.314674.118>
- 36- Hacıoglu, C., & Kar, F. (2023). Capsaicin induces redox imbalance and ferroptosis through ACSL4/GPx4 signaling pathways in U87-MG and U251 glioblastoma cells. *Metabolic Brain Disease*, 38(2), 393-408.
- 37- Liu S, Tang Y, Liu L, Yang L, Li P, Liu X, Yin H. Proteomic analysis reveals that ACSL4 activation during reflux esophagitis contributes to ferroptosis-mediated esophageal mucosal damage. *Eur J Pharmacol.* 2022;931(175175):175175. doi:10.1016/j.ejphar.2022. 175175.
- 38- Ning K, Lu K, Chen Q, Guo Z, Du X, Riaz F, Feng L, Fu Y, Yin C, Zhang F, et al. Epigallocatechin gallate protects mice against methionine–choline-Deficient Diet-Induced nonalcoholic steatohepatitis by improving gut microbiota to attenuate hepatic injury and regulate metabolism. *ACS Omega.* 2020;5(33):20800–20809. doi:10.1021/acsomega.0c01689.
- 39- Yao, T., & Li, L. (2023). The influence of microbiota on ferroptosis in intestinal diseases. *Gut Microbes*, 15(2), 2263210.
- 40- Sezgin, G., Fatih, K. A. R., HACIOĞLU, C., & Sema, U. S. L. U. (2022). Obezite ACSL4 ve GPX4 Aracılı Ferroptozis ile Oksidatif Stresi İndükler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 44(2), 224-230.
- 41- Rishi et al., 2015 G. Rishi, D.F. Wallace, V.N. Subramaniam Hcpicidin: regulation of the master iron regulator Biosci. Rep., 35 (3) (2015), Article e00192
- 42- Tang, D. (Ed.). (2019). *Ferroptosis in Health and Disease* (pp. 43-59). Cham, Switzerland: Springer.
- 43- Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
- 44- Sun, K., Li, C., Liao, S., Yao, X., Ouyang, Y., Liu, Y., Wang, Z., Li, Z., & Yao, F. (2022). Ferritinophagy, a form of autophagic ferroptosis: New insights into cancer treatment. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1043344. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043344>
- 45- Hao, S., Liang, B., Huang, Q., Dong, S., Wu, Z., He, W., & Shi, M. (2018). Metabolic networks in ferroptosis. *Oncology Letters*, 15(4), 5405-5411.
- 46- N. Geng, B.J. Shi, S.L. Li, Z.Y. Zhong, Y.C. Li, W.L. Xua, H. Zhou, J.H. Cai, Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells, *Eur. Rev. Med Pharm. Sci.* 22 (12) (2018) 3826–3836.
- 47- Hou, W., Xie, Y., Song, X., Sun, X., Lotze, M. T., Zeh III, H. J., ... & Tang, D. (2016). Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 12(8), 1425-1428.
- 48- Park, E., & Chung, S. W. (2019). ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death & Disease*, 10(11), 822.
- 49- Hacıoglu, C., & Tuncer, C. (2023). Boric acid Increases Susceptibility to Chemotherapy by Targeting the Ferritinophagy Signaling Pathway in TMZ Resistant Glioblastoma Cells. *Biological Trace Element Research*, 1-14.
- 50- Haschka, D., Hoffmann, A., & Weiss, G. (2021, July). Iron in immune cell function and host defense. In *Seminars in Cell & Developmental Biology* (Vol. 115, pp. 27-36). Academic Press.
- 51- E.E. Johnson, A. Sandgren, B.J. Cherayil, M. Murray, M. Wessling-Resnick, Role of ferroportin in macrophage-mediated immunity, *Infect. Immun.* 78 (12) (2010) 5099–5106.
- 52- D. Lim, K.S. Kim, J.H. Jeong, O. Marques, H.J. Kim, M. Song, T.H. Lee, J.I. Kim, H. S. Choi, J.J. Min, D. Bumann, M.U. Muckenthaler, H.E. Choy, The hepcidin/ferroportin axis controls the iron content of Salmonella-containing vacuoles in macrophages, *Nat. Commun.* 9 (1) (2018) 2091.
- 53- Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, et al. 2017. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 171(2): 273–85
- 54- Fillebeen C, Pantopoulos K. Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells. *J Hepatol.* 2010;53:995–9.
- 55- Zhang, Q. et al. (2022) Exosomes derived from hepatitis B virusinfected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis. *Cell Biol. Toxicol.* Published online January 3, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09684-z>
- 56- Wang H, Li Z, Niu J, Xu Y, Ma L, Lu A, et al. Antiviral effects of ferric ammonium citrate. *Cell Discov.* 2018;4:14.
- 57- Capelletti, M. M., Manceau, H., Puy, H., & Peoc'h, K. (2020). Ferroptosis in Liver Diseases: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4908. <https://doi.org/10.3390/ijms21144908>
- 58- Latunde-Dada G. O. (2017). Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1861(8), 1893–1900. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.05.019>
- 59- Degtarev A., Linkermann A. Generation of small molecules to interfere with regulated necrosis. *Cellular and Molecular Life*

- Sciences. 2016;73:2251–2267. doi: 10.1007/s00018-016-2198-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 60- Dong, H. Q., Liang, S. J., Xu, Y. L., Dai, Y., Sun, N., Deng, D. H., & Cheng, P. (2022). Liproxstatin-1 induces cell cycle arrest, apoptosis, and caspase-3/GSDME-dependent secondary pyroptosis in K562 cells. *International Journal of Oncology*, 61(4), 1-13.
 - 61- Mishima, E.; Ito, J.; Wu, Z.; Nakamura, T.; Wahida, A.; Doll, S.; Tonnus, W.; Nepachalovich, P.; Eggenhofer, E.; Aldrovandi, M.; et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature* 2022, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
 - 62- Feng, Y., Madungwe, N. B., Aliagan, A. D. I., Tombo, N., & Bopassa, J. C. (2019). Ferroptosis inhibitor, liproxstatin-1, protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and rescuing GPX4 levels. *Biochemical and biophysical research communications*, 520(3), 606.
 - 63- Mao, H., Zhao, Y., Li, H., & Lei, L. (2020). Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Progress in biophysics and molecular biology*, 155, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001>
 - 64- Jia, M., D. Qin, C. Zhao, L. Chai, Z. Yu, W. Wang, L. Tong, L. Lv, Y. Wang, J. Rehwinkel, et al. 2020. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation. *Nat. Immunol.* 21:727–735. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0699-0>
 - 65- Spooner R, Yilmaz O. 2011. The role of reactive-oxygen-species in microbial persistence and inflammation. *Int J Mol Sci.* 12(1): 334-52
 - 66- Zhu H, Santo A, Jia Z, Robert Li Y. 2019. GPx4 in Bacterial Infection and Polymicrobial Sepsis: Involvement of Ferroptosis and Pyroptosis. *React Oxyg Species (Apex)*. 7(21): 154-160.
 - 67- Gellatly, S.L.; Hancock, R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 2013, 67, 159–173. [CrossRef]
 - 68- Dar, H. H., Tyurina, Y. Y., Mikulska-Ruminska, K., Shrivastava, I., Ting, H. C., Tyurin, V. A., ... & Kagan, V. E. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *The Journal of clinical investigation*, 128(10), 4639-4653.
 - 69- Ousingsawat, J., Schreiber, R., Gulbins, E., Kamler, M., & Kunzelmann, K. (2021). *P. aeruginosa* induced lipid peroxidation causes ferroptotic cell death in airways. *Cell Physiol Biochem*, 55(5), 590-604.
 - 70- Britigan BE, Britigan BE & Edekert BL (1991) *Pseudomonas* and neutrophil products modify transferrin and lactoferrin to create conditions that favor hydroxyl radical formation. *Pseudomonas and Neutrophil products modify transferrin and lactoferrin to create conditions that favor hydroxyl radical form.* *J Clin Invest* 88, 1092–1102.
 - 71- Huang, M., Wang, Z., Yao, L., Zhang, L., Gou, X., Mo, H., ... & Zhou, X. (2023). Ferric chloride induces ferroptosis in *Pseudomonas aeruginosa* and heals wound infection in a mouse model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 61(5), 106794.
 - 72- Banuls, A. L., Sanou, A., Van Anh, N. T., & Godreuil, S. (2015). *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium. *Journal of medical microbiology*, 64(11), 1261-1269.
 - 73- Chen, X., Kang, R., Kroemer, G., & Tang, D. (2021). Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 218(6), e20210518.
 - 74- Seyedrezazadeh, E., Ostadrahimi, A., Mahboob, S., Assadi, Y., Ghaemmagami, J., & Pourmogaddam, M. (2008). Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 13(2), 294–298. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x>
 - 75- Qiang, L., Zhang, Y., Lei, Z., Lu, Z., Tan, S., Ge, P., ... & Wang, J. (2023). A mycobacterial effector promotes ferroptosis-dependent pathogenicity and dissemination. *Nature Communications*, 14(1), 1430.
 - 76- Amaral, E.P. et al. (2019) A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis. *J. Exp. Med.* 216, 556–570
 - 77- Safe IP, Amaral EP, Araujo-Pereira M, Lacerda MVG, Printes VS, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Monteiro WM, Sampaio VS, Barreto-Duarte B et al. (2021) Adjunct N-acetylcysteine treatment in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis dampens the oxidative stress in peripheral blood: results from the RIPENACTB Study trial. *Front Immunol* 3791, 602589.
 - 78- Safe IP, Lacerda MVG, Printes VS, Praia Marins AF, Rebelo Rabelo AL, Costa AA, Tavares MA, Jesus JS, Souza AB, Beraldi-Magalhães F et al. (2020) Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: an openlabel, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study). *PLoS One* 15, e0235381.
 - 79- Baker-Austin, C., Trinanets, J., Gonzalez-Escalona, N. & Martinez-Urtaza, J. Non-Cholera vibrios: the microbial barometer of climate change. *Trends Microbiol.* 25, 76–84 (2017).
 - 80- Brumfield, K. D., Usmani, M., Chen, K. M., Gangwar, M., Jutla, A. S., Huq, A., & Colwell, R. R. (2021). Environmental parameters associated with incidence and transmission of pathogenic *Vibrio* spp. *Environmental microbiology*, 23(12), 7314-7340.
 - 81- Moravec AR, Siv AW, Hobby CR, Lindsay EN, Norbash LV, Shults DJ, Symes SJK, Giles DK. 2017. Exogenous polyunsaturated fatty acids impact membrane remodeling and affect virulence phenotypes among pathogenic *Vibrio* species. *Appl Environ Microbiol* 83: e01415-17.
 - 82- Pui, C. F., Wong, W. C., Chai, L. C., Tunung, R., Jeyaletchumi, P., Hidayah, N., ... & Son, R. (2011). *Salmonella*: A foodborne pathogen. *International Food Research Journal*, 18(2).
 - 83- Agbor TA, Demma Z, Mrsny RJ, Castillo A, Boll EJ, McCormick BA. 2014. The oxido-reductase enzyme glutathione peroxidase 4 (GPX4) governs *Salmonella* Typhimurium-induced neutrophil transepithelial migration. *Cell Microbiol* 16: 1339–1353.
 - 84- Schauer K, Olsen JE, Larsson LI. 2005. *Salmonella* typhimurium infection in the porcine intestine: evidence for caspase-3-dependent and -independent programmed cell death. *Histochem Cell Biol* 123: 43–50.
 - 85- Lim D, Kim KS, Jeong JH, Marques O, Kim HJ, Song M. et al. The hepcidin-ferroportin axis controls the iron content of *Salmonella*-containing vacuoles in macrophages. *Nat Commun.* 2018;91:2091. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 - 86- Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: Oral Complication of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013;42(4):849–67.
 - 87- Chen, K., Ma, S., Deng, J., Jiang, X., Ma, F., & Li, Z. (2022). Ferroptosis: A New Development Trend in Periodontitis. *Cells*, 11(21), 3349. <https://doi.org/10.3390/cells11213349>
 - 88- Yao, C., Lan, D., Li, X., Wang, Y., Qi, S., & Liu, Y. (2023). *Porphyromonas gingivalis* is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis. *Microbes and Infection*, 25(1-2), 105040.
 - 89- Campbell NA, Reece JB. *Biology*. San Francisco: Pearson Education Inc; 2002
 - 90- Pilarczyk-Zurek M, Strus M, Adamski P, Heczko PB. The dual role of *Escherichia coli* in the course of ulcerative colitis. *BMC*

Enfeksiyon Hastahklarında Ferroptoz

- Gastroenterol. 2016;16(1):128. doi:10.1186/s12876-016-0540-2.
- 91- Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, Fields JZ. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(5):720–728. doi:10.1136/gut.52.5.720
- 92- Bauckman K., Mysorekar I. Ferritinophagy drives uropathogenic *Escherichia coli* persistence in bladder epithelial cells. *Autophagy*. 2016;12:850–863. doi:10.1080/15548627.2016.1160176. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 93- Lanjouw, E., Ouburg, S., De Vries, H. J., Stary, A., Radcliffe, K., & Unemo, M. (2016). 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *International journal of STD & AIDS*, 27(5), 333–348.
- 94- Chen, W. et al. (2021) P131 *Chlamydia trachomatis* induces ferroptosis to promote its own dissemination by inhibiting SLC7A11/GPx4 signaling. *Sex. Transm. Infect.* 97, A1–A186
- 95- Azenabor AA & Mahony JB (2000) Generation of reactive oxygen species and formation of membrane lipid peroxides in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Int J Infect Dis* 4, 46–50.
- 96- Coffin, J. M. Molecular biology of HIV. In *The Evolution of HIV*, ed. K. A. Crandall, 1999; 3–40.
- 97- Higuera V, Raya A, Rodrigo J, Serra M A, Rom aJ& Romero FJ (1994) Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 16, 131–133
- 98- Xu, X., Lin, D., Tu, S., Gao, S., Shao, A., & Sheng, J. (2021). Is Ferroptosis a Future Direction in Exploring Cryptococcal Meningitis?. *Frontiers in immunology*, 12, 598601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.598601>
- 99- Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, et al.. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS Pathog* (2015) 11(4):e1004754. 10.1371/journal.ppat.1004754 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 100- Okara, B. C., & Al-Turjman, F. (2021). Smart Technologies for COVID-19: The Strategic Approaches in Combating the Virus. *Artificial Intelligence and Machine Learning for COVID-19*, 1–23.
- 101- Muhoberac BB. What Can Cellular Redox, Iron, and Reactive Oxygen Species Suggest About the Mechanisms and Potential Therapy of COVID-19? *Front Cell Infect Microbiol* (2020) 10:569709. 10.3389/fcimb.2020.569709 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 102- Singh Y, Gupta G, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Negi P, Chellappan DK, et al.. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther* (2020) 33(6):e13871. 10.1111/dth.13871 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 103- Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* (2020) 97:303–5. 10.1016/j.ijid.2020.05.110 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 104- Duan L, Bahl J, Smith G.J.D, Wang J, Vijaykrishna D, Zhang L.J, Zhang J.X, Li K.S, Fan X.H, Cheung C.L, Huang K, Poon L.M.M, Shortridge K.F, Webster R.G, Peiris J.S.M, Chen H, Guan Y. The development and genetic diversity of H5N1 *Influenza virus* in China, 1996 – 2009. *Virology* 2008 October 25; 380(2): 243–254. doi:10.1016/j.virol.2008.07.038.
- 105- Dou, J., Liu, X., Yang, L., Huang, D., & Tan, X. (2022). Ferroptosis interaction with inflammatory microenvironments: Mechanism, biology, and treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 155, 113711. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113711>
- 106- Plosa, E. J., Esbenshade, J. C., Fuller, M. P., & Weitkamp, J. H. (2012). Cytomegalovirus infection. *Pediatrics in Review*, 33(4), 156–163.
- 107- Sun Y., Bao Q., Xuan B., Xu W., Pan D., Li Q., Qian Z. Human Cytomegalovirus Protein pUL38 Prevents Premature Cell Death by Binding to Ubiquitin-specific Protease 24 and Regulating Iron Metabolism. *J. Virol.* 2018;92:e00191-18. doi:10.1128/JVI.00191-18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 108- Yu, H., & Robertson, E. S. (2023). Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*, 15(3), 714.
- 109- Yuan, L. et al. (2022) EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Differ.* 29, 1513–1527
- 110- Dzozbema, K. F. X., Talaki, E., Batawui, K. B., & Dao, B. B. (2021). Review on Newcastle disease in poultry. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2), 773–789.
- 111- Kan, X. et al. (2021) Newcastle-disease-virus-induced ferroptosis through nutrient deprivation and ferritinophagy in tumor cells. *iScience* 24, 102837
- 112- Liu, H., Zhang, M., Feng, C., Cong, S., Xu, D., Sun, H., ... & Ma, S. (2021). Characterization of Coxsackievirus A6 strains isolated from children with hand, foot, and mouth disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 700191.
- 113- Kung, Y.A. et al. (2022) Acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication via ferroptosis. *mBio* 13, e0271721
- 114- Abu-Freha, N., Mathew Jacob, B., Elhoashla, A., Afawi, Z., Abu-Hammad, T., Elsana, F., ... & Etzion, O. (2022). Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *European Journal of General Practice*, 28(1), 102–108.
- 115- Ullah, H., Khan, M. I., Suleman, N. M., Ismail, N., Khan, Z., & Sayyid, G. (2015). A Review on Malarial Parasite. *World Journal of Zoology*, 10(4), 285–290.
- 116- Cotter C., Sturrock H. J. W., Hsiang M. S., Liu J., Phillips A. A., Hwang J., et al. (2013). The changing epidemiology of malaria elimination: New strategies for new challenges. *Lancet* 382, 900–911. 10.1016/S0140-6736(13)60310-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 117- Sena-Dos-Santos C., Braga-Da-Silva C., Marques D., Azevedo Dos Santos Pinheiro J., Ribeiro-Dos-Santos A., Cavalcante G. C. (2021). Unraveling cell death pathways during malaria infection: What do we know so far? *Cells* 10, 479. 10.3390/cells10020479 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 118- Noireau F, Diosque P, Jansen M. *Trypanosoma cruzi*: adaptations to its vectors and its host factors. *Vet Res*. 2009;40(26):1–23.
- 119- Bogacz M & Krauth-Siegel RL (2018) Tryparedoxin peroxidase-deficiency commits trypanosomes to ferroptosis-type cell death. *Elife* 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.37503>
- 120- Giro, A. (2021). Review on *Cryptococcus* Disease. *J Trop Dis*, 9, 288.
- 121- Hall CJ, Bouhafis L, Dizcalusy U, Sandstedt K. *Cryptococcus neoformans* causes lipid peroxidation; therefore it is a potential inducer of atherogenesis. *Mycologia* (2010) 102(3):546–51. 10.3852/08-110 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 122- Hedayati, M. T., Pasqualotto, A. C., Warn, P. A., Bowyer, P., & Denning, D. W. (2007). *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology*, 153(6), 1677–1692.
- 123- Yao, L., Ban, F., Peng, S., Xu, D., Li, H., Mo, H., ... & Zhou, X. (2021). Exogenous iron induces NADPH oxidases-dependent ferroptosis in the conidia of *Aspergillus flavus*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(45), 13608–13617.

- 124- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2019). Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Current topics in microbiology and immunology*, 422, 157–191. https://doi.org/10.1007/82_2018_114
- 125- Horwath MC, Bell-Horwath TR, Lescano V, Krishnan K, Merino EJ, Deepe GS, Jr. Antifungal Activity of the Lipophilic Antioxidant Ferrostatin-1. *Chembiochem* (2017) 18(20):2069–78. 10.1002/cbic.201700105 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 126- Yagoda, N. et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 447, 864–868 (2007).



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

ULUDAĞ MEDICAL JOURNAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2023 yılı 49. Cildi kapsamında, Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilen makalelerde Bilimsel Danışmanlık yapan akademisyenlerimize teşekkür ederiz.

Dr. Abdülmecit YILDIZ (2 Makale)
Dr. Adem DELİGÖNÜL
Dr. Ahmet Tolgay AKINCI
Dr. Ahmet YOLCU
Dr. Ali ÖNER (2 Makale)
Dr. Ali Erkan YENİGÜL
Dr. Aliye OKGÜN ALCAN
Dr. Alper VATANSEVER (2 Makale)
Dr. Ataman KÖSE
Dr. Aydan AKDENİZ
Dr. Ayhan ERALP
Dr. Ayla İrem AYDIN
Dr. Ayşe Nur UĞUR KILINÇ
Dr. Ayşe SÜLEYMAN
Dr. Ayten YAZICI
Dr. Barış KÜÇÜKYÜRÜK
Dr. Bergün Meriç BİNGÜL
Dr. Betül GÜNEY
Dr. Birol OCAK
Dr. Burcu ALPARSLAN
Dr. Burcu BELEN
Dr. Burcu CANER
Dr. Burcu KARDAŞ
Dr. Bülent GÜL (2 Makale)
Dr. Büşranur ÖZALPER
Dr. Ceyhan HACIOĞLU
Dr. Cihan AĞALAR
Dr. Cuma UZ
Dr. Cüneyd GÜNAY
Dr. Deniz DENİZ ÖZTURAN
Dr. Dilara ÖMER TOPÇU
Dr. Dilek ÖZBEYLİ
Dr. Dilek TEZCAN (3 Makale)
Dr. Durmuş ETİZ
Dr. Duygu GÖK YURTSEVEN
Dr. Elif AKSAZ
Dr. Elvan ŞAHİN
Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN
Dr. Ezgi SEZER ERYILDIZ
Dr. Gonca DESTE GÖKAY
Dr. Gülçin TEZCAN
Dr. Hakan CEBECİ
Dr. Işıl Ezgi ERYILMAZ
Dr. Işinsu ALKAN
Dr. İbrahim AKDAĞ
Dr. İpek GÜNEY VARAL
Dr. İsmail SAYGIN
Dr. Kenan KAYA
Dr. Leyla ZENGİN AYDIN
Dr. Mehmet Çağatay ÇİÇEK
Dr. Mehmet Turan İNAL
Dr. Mehmet ZENGİN
Dr. Meryem ATAK
Dr. Mete PEKDİKER
Dr. Mine MİSKİOĞLU
Dr. Murat ÇALAPKULU
Dr. Murat ÇAKIR
Dr. Mustafa DOĞAN

Dr. Müzeyyen ASLANER AK
Dr. Nazlı ÇETİN
Dr. Necati GÖKMEN
Dr. Necmi EREN
Dr. Nermin KELEBEK GİRGİN
Dr. Nermin TEPE
Dr. Neslihan GÖKÇEN
Dr. Nevin UTKUALP
Dr. Nilüfer Aylin ACET-ÖZTÜRK (3 Makale)
Dr. Niyazi ACER
Dr. Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN
Dr. Nurdan ORUÇOĞLU
Dr. Nurhilal BÜYÜKKURT
Dr. Nuri Cenk COŞKUN
Dr. Osman EKİNCİ
Dr. Osman SÜTÇÜOĞLU
Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ
Dr. Özgür Akın OTO
Dr. Özgür MEHTAP
Dr. Özlem EREL
Dr. Pınar ŞİŞMAN
Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI (2 Makale)
Dr. Rifat ÖZPAR
Dr. Salih Çağrı ÇAKIR
Dr. Saliha BAYKAL
Dr. Seçil AK AKSOY
Dr. Seda Aybüke SARI
Dr. Seda PEHLİVAN
Dr. Selime ERMURAT (2 Makale)
Dr. Sema SERTER KOÇOĞLU (2 Makale)
Dr. Semra IŞIK
Dr. Serdar BABACAN (3 Makale)
Dr. Serkan PANCAR
Dr. Servet ULUER BİÇEROĞLU
Dr. Sibel CANBAZ KABAY
Dr. Sibel DEMİRCİ DELİPİNAR
Dr. Sibel TÜREDİ
Dr. Sinan BAKIRCI
Dr. Sultan ÖZKAN
Dr. Süheyla EKEMEN
Dr. Şebnem ÖZEMRİ SAĞ
Dr. Şenay KILINÇEL
Dr. Şinasi BAYRAM
Dr. Şükrü ÇEKİÇ
Dr. Taylan AKTAŞ
Dr. Tuğhan UTKU
Dr. Tümay ÖZGÜR (2 Makale)
Dr. Umut KOCABAŞ
Dr. Ümit Yaşar SINAN
Dr. Vahide Aslıhan DURAK
Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL
Dr. Yavuz AYAR
Dr. Yeşim Hülya UZ
Dr. Zehra MİNBAZ
Dr. Zeliha YURTSAL
Dr. Züleyha DOĞANYİĞİT

CİLT 49 KONU DİZİNİ

SAYI 1

2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Başvuran Pelvik Fraktür Tanısı Alan Hastaların Analizi, 31
Adli Tıp Ana Bilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi, 9
Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerini Rektospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim, 1
Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması, 77
Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyonun Yeri ve Önemi: Geleneksel Derleme, 125
Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistemik Derleme, 115
Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi, 101
Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma, 63
Hastaneye Yatırılan COVID 19 (+) Hastaların Laboratuvar Parametreleri ve Prognosta Etki Eden Faktörler: Kesitsel Çalışma, 43
İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları, 133
Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma, 71
Kurkuminin SK-MEL-30 İnsan Melanoma Hücrelerine Etkisinin Araştırılması, 49
Memenin İnvaziv Duktal Karsinomu Tanısı Olan Şizofreni Olgusunda Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom, 109
Mp-MR ile Prostat Kanseri Şüphesi Bulunan Hastalarda, MR-TRUS Füzyon Biyopsi ve Kognitif Füzyon Biyopsi Tekniklerinin Karşılaştırılması, 89
Prematüre Retinopatisi ve İntravitreal Bevacizumab Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, 17
Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi, 95
Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi, 37
Titanium Abutment Üzerinde Çeşitli Prosedürlere Fikse Edilmiş HGF-1 Hücrelerinin Değerlendirilmesi, 23
Yoğun Bakım Deliriyumunun Erken Tespitinde Rekalibre PRE-DELIRIC Modelinin Prospektif Değerlendirilmesi, 55

SAYI 2

Amfizematöz Piyelonefrit: Olgu Sunumu, 277
Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Huzursuz Bacaklar Sendromunun Araştırılması, 189
Egzersiz ve Üç Tip Diyetle İndüklenen Ülseratif Kolitten Korunma Modelinin Böbrek ve Karaciğer Üzerindeki Histopatolojik İncelenmesi Apoptoz ve Otofaji İndeksleri, 161
Eritrosit Süspansiyonlarının Depolanma Koşullarının T Hücre Canlılığı ve Proliferasyonu Üzerindeki Etkisi, 205

Hemşirelik Öğrencilerine Eğitimleri Sırasında Öğretilen Asepsi Uygulamalarının Covid -19 Pandemi Dönemindeki Bireysel Uygulamalarına Etkisi, 245
Hiperemesis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Eş Desteği Algısı ile Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişki, 213
İlaç Alerjisi Gelişen Ürogenital Tüberküloz Vakası: Olgu Sunumu 273
İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmünoglobulin G (İViG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi, 155
İntestinal Endometriozis Tanılı Olguların Klinikopatolojik Bulgularının Değerlendirilmesi, 239
Kemoterapi Alan Meme Kanseri Kadınların Ağrı Distresi Şiddeti ve Yorgunluk Düzeyleri Arasındaki İlişki: Tanımlayıcı Kesitsel Bir Çalışma, 221
Ksantogranülatöz Kolesistit: Nadir Kolesistit Formu, Tek Merkez Deneyimi, 199
Kurum Bakımında Olan ve Aile Yanında Olan Çocuk ve Ergenler: Bağlanma Stilleri ve Zihin Kuramı Becerilerinin Değerlendirilmesi, 231
Miyelom Zimba Gibi Gelir: Roy Adaptasyon Modeli Bir Olgu Sunumu, 263
Myricetin LNCaP Androjen Bağımlı Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması, 177
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı, 151
Pandemi Yoğun bakımda Çalışan Hemşirelerin Koronafobi Düzeyi ve Etkileyen Faktörler, 183
Pediatrik Yaş Grubundaki Normal ve Atrofik Beyinlerde Global Beyin Atrofi İndeksinin Kranial MR Görüntüleri ile Değerlendirilmesi: Retrospektif MRG Çalışması, 255
Sagittal Denge ile Multifidus Kas Dejenerasyonu Arası İlişki, 193
Yoğun Bakım Hemşirelerinin Alarm Yorgunluğu ve Etkileyen Faktörler, 145

SAYI 3

Anaplastik Tiroid Karsinomu Tanısında Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bası Yararı Bakımına İlişkin Google Videoları Önerilmeli mi?, 405
Böbrek Nakli Operasyonu ile İlişkili Komplikasyonların Erken Dönem Hasta ve Bulguların Yeri: 10 Yıllık Seri, 411
COVID-19 Olan Çocuklarda İmmünoglobulin Seviyeleri ve Hastane Başvuruları D Vitamini Fingolimod Tedavisi Alan Multipl Skleroz Hastaları Üzerine Deneysel Şizofreni Modelinde Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Sinaptofizin Düzeylerinin İncelenmesi, 367
Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü, 425
Enfeksiyöz Hastalıkları, 325
Erken Evre Triple Negatif Meme Kanseri Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Etkisinin Araştırılması, 297
Graft Sonuçları Üzerine Etkisi, 381
Hidrojen Sülfid Donörü Sodyum Hidrojen Sülfür'ün in Vitro Yara İyileşmesi İmmünglobülin G4 İlişkili Hastalık: 30 Vakalık Tek Merkez Deneyimi, 389
İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Histopatolojik Tanı Uyumu, 285
İskemik İnmeli ve Diyabeti Olan Hastaların Demografik, Klinik ve Klinikoradyolojik Olarak Maligniteleri Taklit Eden Santral Sinir Sistemi Kolorektal Kanserde Rapamisin ve Vemurafenib'in Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması, 331
Makale Hakkında Görüş, 283
Milan Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Değerlendirilen Tükürük Bezi Nervus Musculocutaneus'un Oluşum Varyasyonları, 361

Parkinson Hastalarında Yaşam Kalitesi Hemşire ve Bakım Vericilerin Rollerini, 417
Pediatrik Spinal Kitlelerin Retrospektif Analizi, 291
Pineal Bölge Tümörleri: Tek Merkez Deneyimi, 343
Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, 375
Romatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları, 337

SARS-CoV-2 Aşısıyla İlişkili Subakut Tiroidit: Pandemi Hastanesi Deneyimi, 313
Tek Merkez Deneyimi, 355
Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kalp Yetersizliği Bilgi ve Farkındalığının Değerlendirilmesi, 305
Uludağ Üniversitesi'nin Erişkin Periton Diyalizi Deneyimi, 319
Üzerine Etkisi, 349
Üzerine Etkisinin Araştırılması, 397

CİLT 49 YAZAR DİZİNİ

SAYI 1

Akbaş A, 101
Akpınar Aslan E, 109
Ali R, 95
Alimoğulları E, 23
Alimoğulları E, 49
Aslan G.G, 63
Aslan Ş, 31
Aydın B, 31
Aydın S, 109
Baksi N, 125
Batmaz S, 109
Birinci Y.Z, 115
Bolca Topal N, 89
Bölük G, 43
Büyük Akbaş D, 43
Candar Ö, 95
Coşkun B.N, 37
Çalışkan G, 55
Çelebi H, 31
Çelik A, 125
Çubukçu S, 95
Dalkılıç E, 37
Demirağ D, 17
Demirayak D, 1
Diğer F, 43
Dorum B.A, 17
Durak D, 9
Durak V.A, 31
Düzcan A.M, 9
Ekin A, 37
Elçi M.P, 23
Ener B, 1
Erbay Dallı Ö, 55
Erdemli Gürsel B, 29
Ersal T, 95
Ersoy S, 101
Evrensel T, 63
Eyigör Ö, 133
Fedakar R, 9
Göçmen H, 43
Güllü Koca T, 95
Güneli, M.E, 125
Hasanoğlu Akbulut N, 133
Hunutlu F.Ç, 95
Işıklar S, 77
İşçimen R, 71
Kahveci F.Ş, 71
Kalyoncuoğlu Ü.T, 23
Kartal B, 49
Kelebek Girgin N, 55
Kelebek Girgin N, 71
Kocaeli H, 63
Köksal N, 43
Bayrakdar S, 43
Küçükdemirci Kaya P, 71
Orhan B, 95
Öngen G, 89
Özdemir Sancı T, 49
Özkalemkaş F, 1
Özkalemkaş F, 95
Özkocaman V, 1

Özkocaman V, 95
Özpar R, 77
Pehlivan Y, 37
Pınar İ.E, 95
Sağdilek E, 115
Sarhan S, 63
Savaş, A.E, 109
Savcı G, 89
Şahin Ş, 115
Şenocak Z, 17
Topal G, 133
Turan L, 89
Yavaşçaoğlu İ, 89
Türkmen İnanır N, 9
Usta Ç, 101
Yağız B, 37
Yalçın C, 95
Yaşar M, 17
Yavaş S.E, 101
Yavuz Ş, 95
Yıldırım Y, 55

SAYI 2

Açar C, 273
Akansel N, 245
Akcan G, 161
Aksoy F, 199
Ali R, 263
Altan M, 277
Arıkan Dönmez A, 221
Arslan G, 205
Arslan Mehdiyev D, 189
Ateşoğlu R, 161
Ayas Özözen Z, 189
Babalık A, 273
Bal S.H, 205
Bayramoğlu E, 193
Bican Demir A, 189
Cesur B, 213
Cesur Günay Ö, 177
Coşar Ertem A, 183
Coşkun B.N, 155
Çaylı S, 161
Çiçek M.Ç, 151
Dalkılıç E, 155
Dalkızan V, 245
Diğın F, 145
Diğer Y, 189
Doğan A.E, 277
Dombaz F, 205
Dölek R, 239
Ekin A, 155
Eroğlu M, 231
Ertem U, 183
Gül C.B, 151
Gündoğdu Ü, 231
Heper Y, 205
Işık Ö, 239
Işıklar S, 255
Kapucu S, 221
Karacan Y, 263
Karadağ O.B, 277
Karakoyunlu N, 277

Kaya E, 199
Kaya M.S, 161
Bayırođlu F, 161
Kızılıcık Özkan Z, 145
Kokurcan A, 277
Sancı A, 277
Kumaş L.T, 205
Küçük E, 213
Mısırcı S, 155
Oral H.B, 205
Osmanlı Karbuz G, 145
Özdemir S, 255
Özkaya G, 255
Özpar R, 255
Seçme M, 177
Serpici A, 245
Soydan Z, 193
Uğraş N, 239
Uncu G, 189
Uzun Uslu P, 189
Ünver G, 221
Vatansever N, 245
Yağız B, 155
Pehlivan Y, 155
Yakşı N, 231
Yıldız H, 263
Yılmaz H, 205
Yöyen-Ermiş D, 205
Zorba Bahçeli P, 221

SAYI 3

Açıkğöz Ö, 355
Akkurt Kocaeli A, 313, 375
Alak Ç, 305
Altunyuva O, 291
Azizoğlu F, 417
Bekar A, 343
Bilici A, 355
Budak F, 425
Bülbül E.N, 319
Cansev M, 367
Coşar Ertem A, 405
Coşkun B.N, 389
Dinç H.M, 325
Dinç Y, 375
Doğan A, 337
Doğan Ş, 291, 325
Dölek R, 411
Düğer H, 381
Ekin A, 389
Eray Çamlı Ş, 367
Erkal İlhan S, 417
Ermiş E, 367
Ersoy A, 381
Ertem U, 283, 405

Ertürk H, 361
Eser Ocak P, 291
Göktalay G, 367
Göktaş A.S, 355
Günay-Polatkan Ş, 305
Gürlüler E, 411
Hamdard J, 355
Işkın A.E, 425
İncealtın O, 349
Karcı E, 355
Kasap N, 349
Kastamoni Y, 361
Kocaeli H, 325
Koç C, 367
Koç E.R, 297
Kutlu Y, 355
Lazrak Sarra H, 297
Makinecioğlu İ, 367
Memet S, 313
Mergen Ş, 367
Mısırcı S, 389
Muğlu H, 355
Nakkaş H, 331
Oruç A, 319
Ölmez Ö.F, 355
Önal M, 397
Öz Bedir B.E, 331
Öz Gül Ö, 411
Özbay Önal A, 397
Özdemir Sancı T, 331
Özşen M, 325, 343
Öztürk K, 361
Pehlivan Y, 337, 389
Saraydaroğlu Ö, 285, 411
Sarıdaş F, 297
Sığırlı D, 305
Şanlı O.C, 361
Şen A, 417
Şentürk T, 305
Taşkapılıoğlu M.Ö, 291
Terzi E, 331
Tolunay Ş, 325, 343
Turan Ö.F, 297
Vural A.P, 367
Yağız B, 389
Dalkılıç H.E, 389
Yavuz M, 319
Yıldız Ö, 355
Yılmazlar S, 343
Yirmibeş S, 285