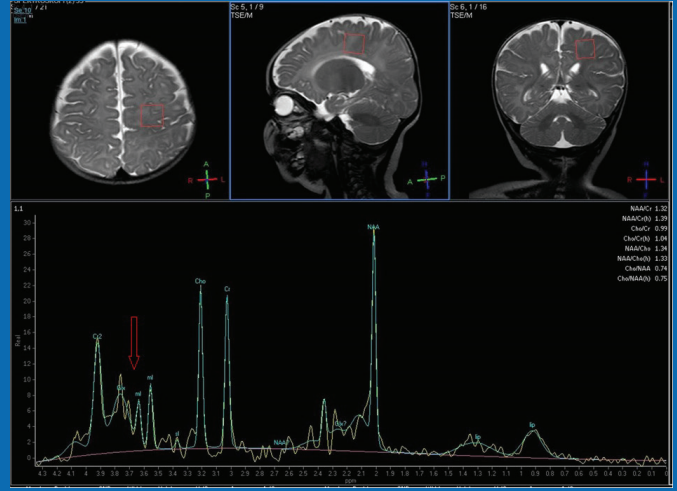


TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 50 Sayı / Issue 3 Yıl / Year 2024



Bu Sayıda;

Low-Dose Etoposide Chemomobilization
Serum FSH Increment and COH Response
Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors
Erişkin Still Hastalığı ve İnterlökin-1 İnhibitörleri
Sun Protection in Children and Parents
Geriatrı, Yaşam Kalitesi ve Algı
Ankilozan Spondilitte Depresyon
Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedaviler
Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı
Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi
Artificial Intelligence and Heart Failure
Nöroblastomda RhoB Ekspresyonu
Carotis Elasticity in Takayasu Arteritis
Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab
Romatoid Artrit Bilgi Anketi Türkçe Versiyonu
Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz
Antihypertensive Drugs and Oxidant-Antioxidant System
Nöroblastomda Usnik Asit Etkileri
Wavefront Aberrations After Blepharoplasty
Verapamil İle Kemoterapötik Etkinin Arttırılması
Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange
OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM
Nörolojik Hastalıklarda Plazma Değişimi
Pregnant Women with Neural Tube Defect
Medical Treatment in Giant Prolactinomas
Language Models and Experts in Neuroanatomy
Intramedullary Schwannoma
Magnetic Resonance Spectroscopy in Galactosemia
Göz İçi Lens Materyalleri

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Owner on behalf of the Medical Faculty
Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN

Baş Editör / Editor in Chief
Dr. Özhan EYİĞÖR

Editör / Editor
Dr. Özen ÖZ GÜL

Yayın Kurulu / Editorial Board
Dr. Güven ÖZKAYA
Dr. Aylin BİCAN DEMİR
Dr. Alper VATANSEVER
Dr. Belkıs Nihan COŞKUN
Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ
Dr. Mustafa ASLIER

Dil Editörü / Language Editor
Dr. Amanda YEŞİLBURSA

**Biyostatistik Editörü /
Biostatistics Editor**
Dr. Güven ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER TABLE OF CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Effectiveness and Safety of Low-Dose Etoposide Chemomobilization in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma Multipl Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Düşük Doz Etoposid Kemomobilizasyonunun Etkinliği ve Güvenilirliği Filiz MERCAN SARIDAŞ, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ..... | 367 |
| Does Serum Delta FSH Level Provided with High Starting Dose FSH Differ Among Various Ovarian Responses? Yüksek Doz Başlangıç FSH ile Sağlanan Serum FSH Düzeyi Artışı Over Yanıtlarına Göre Farklılık Gösterir mi? Işıl KASAPÖĞÜL, Kiper ASLAN, Cihan ÇAKIR, Gökten KUŞPINAR, Berrin AVCI, Berke MUSTAFA ORAL, Gürkan UNCU..... | 375 |
| Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors (CB1 and CB2) in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Relationship with Metabolic Syndrome Non-Alkollik Steatohepatitli Hastalarda Hepatik Endokannabinoid Reseptör CB1 ve CB2 ekspresyonu ve Metabolik Sendromla İlişkisi Ayça EROĞLU HAKTANIR, Fatma ÖZ ATALAY, Talat AYYILDIZ, Şaduman BALABAN ADIM, Enver DOLAR..... | 381 |
| Erşkin Still Hastalığında İnterlökin-1 İnhibitörü Tedavisinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi Relationship of Depression, Anxiety and Quality of Life with Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Biological Therapy Evaluation of the Efficacy and Side Effects of Interleukin-1 Inhibitor Therapy in Adult Still's Disease Tuğba OCAK, Burcu YAĞIZ, Belkis Nihan COŞKUN, Yavuz PEHLİVAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ..... | 391 |
| Sun Protection Strategies of Young Children and their Parents: A Comparative, Cross-Sectional Study from Türkiye Küçük Çocuk ve Ebeveynlerinin Güneşten Korunma Yöntemleri: Türkiye'den Karşılaştırmalı Kesitsel bir Çalışma Zeynep KESKİNKAYA, Selda İŞİK MERMUTLU, Özge KAYA, Aşegül TAŞKIRAN..... | 397 |
| İşitme Cihazı Kullanmayan Geriatrik Bireylerin Konuşma Algısı, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Speech Perception, Spatial Perception, Hearing Quality and Quality of Life of Geriatric Individuals who don't Use Hearing Aids Şule ÇEKİÇ, Pınar ŞAHİN..... | 405 |
| Biyojik Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi Relationship of Depression, Anxiety and Quality of Life with Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Biological Therapy Ali EKİN, Salim MISIRCI, Zeynep YAĞBASAN, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN..... | 411 |
| Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedavilerin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi Effectiveness of Neoadjuvant Therapies in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience Yasın KUTLU, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Jamshid HAMDARD, Ebru KARCI, Özgür AÇIKGÖZ..... | 419 |
| Modifiye Tek Yama Ya Da Çift Yama Teknikleri ile Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı Yapılmış Olan Hastaların Postoperatif Mortalite-Morbidite Oranlarının İncelenmesi: Retrospektif, Tek Merkezli, 14 Senelik Bir Çalışma Investigation of Postoperative Mortality-Morbidity Rates in Patients Who Underwent Repair of Total Atrioventricular Septal Defect Using Modified Single-Patch or Double-Patch Techniques: A Retrospective, Single-Center, 14-Year Study Özge ÖZDEMİR, Işık ŞENKAYA SİĞNAK..... | 425 |
| Acil Servise Motosiklet, Bisiklet ve Scooter Kazaları Nedeni ile Başvuran ve Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi Analysis of Patients with Extremity Fractures Admitted to the Emergency Risk Classes and Prognosis in Neuroblastoma Ramazan PEKER, Özlem KÖKSAL, Vahide Aslıhan DURAK, Göksel AYDOĞAN..... | 435 |
| A Comparative Analysis of GPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o in Heart Failure Kalp Yetersizliğinde GPT-3.5, GPT-4 ve GPT-4.o Performansının Karşılaştırılması Şeyda GÜNAY-POLATKAN, Deniz SİĞIRLI..... | 443 |
| RHOB Ekspresyonun Nöroblastomda Moleküler Risk Sınıfları ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi Evaluation of the Association of RHOB Expression with Molecular Risk Classes and Prognosis in Neuroblastoma Burçin BARAN, Gamze SANLAV, Selen KUM ÖZŞENGEZER, Deniz KIZMAZOĞLU, Safiye AKTAŞ, Zekiye ALTUN, Nur OLGUN..... | 449 |
| Evaluation of Carotid Artery Intima Media Elasticity in Takayasu Arteritis by Shear Wave Elastography Takayasu Arteritinde Karotis İntima Media Elastikiyetinin SWE ile Değerlendirilmesi Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Sedat Giray KANDEMİRLİ, İlker ERCAN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Naile BOLCA TOPAL..... | 457 |
| Baş-Boyun Kanserlerinde Tek Merkez Setüksimab Deneyimi Single Center Cetuximab Experience in Head and Neck Cancers Seda SALI, Muhammed Abdurrahman ÇELİK, Alper COŞKUN, Eyyüp ÇOBAN, Birol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkan EVRENSEL..... | 463 |
| Romatoid Artrit Bilgi Düzeyi Anketi Türkçe Versiyonunun (RAKE-T) Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Metodolojik Bir Çalışma Assessment of the Psychometric Properties of the Turkish Version of the Rheumatoid Arthritis Knowledge Questionnaire (RAKE-T): A Methodological Study Seda PEHLİVAN, Öznur ERBAY DALLI, Zeynep YILMAZ BOZKURT, Arzu CEYHAN, Yavuz PEHLİVAN..... | 471 |
| Biyojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz Active Tuberculosis in Patients Receiving Biological Therapy Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Belkis Nihan COŞKUN, Mine TUL YAMAN, Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Özge AYDIN GÜÇLÜ, Ahmet URSAVAŞ, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Funda COŞKUN, Ediz DALKILIÇ, Tülay BULUT, Yavuz PEHLİVAN, Mehmet KARADAĞ..... | 479 |
| Antihypertensive Treatment Approaches and Oxidant-Antioxidant System Relationship in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients Hipertansif Tip 2 Diyabetik Hastalarda Antihipertansif Tedavi Yaklaşımları ve Oksidan-Antioksidan Sistem İlişkisi Alparslan ERSOY, Muge EREK ERŞÖZEN, Canan ERSOY, Emre SARANDOL..... | 489 |
| Usnik Asit SH-SY5Y Nöroblastom Hücrelerinde Tümör Baskılayıcı Genleri Aktive Ederek Apoptozu Tetikler ve İnvazyonu Azalır Usnic Acid Triggers Apoptosis and Reduces Invasion by Activating Tumor Suppressor Genes in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. Ceren OY, Sema SERTER KOÇOĞLU..... | 497 |
| Analysis of Corneal Topography and Wavefront Aberrations after Upper Eyelid Blepharoplasty Üst Göz Kapağı Blefaroplasti Ameliyatı Sonrası Kornea Topografisi ve Korneal Wavefront Aberasyonlarının İncelenmesi Derya DOĞANAY, Muhammed YELKOVAN, Ayna SARIYEVA İSMAYİLOV..... | 503 |
| İnsan Meme Kanseri Hücre Hatlarında Verapamil'in Doseksel, Gemcitabin ve Karboplatin ile Kombine Tedavisinin, Sitotoksik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması* Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Combined Treatment of Verapamil with Docetaxel, Gemcitabine and Carboplatin in Human Breast Cancer Cell Lines Dilek YEĞİN, Engin ULUKAYA..... | 509 |
| Renal and Patient Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange in Nephrology Practice: A Single-Center Experience Nefroloji Uygulamasında Terapötik Plazma Değişimi ile Böbrek ve Hasta Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi Ayşegül ORUC, Alparslan ERSOY, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Elif YİĞİT, Suat AKGÜL, Vildan ÖZKOCAMAN, Mahmut YAVUZ, Rıdvan ALI, Mustafa GÜLLÜLÜ, Kamil DİLEK, Cuma Bülent GÜL, Abdülmecit YILDIZ..... | 519 |
| Lenfomalı Hastalarda Ototop Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimi Olarak BuCy-E ve BEAM Protokollerinin Retrospektif Karşılaştırılması Retrospective Comparison of BuCy-E and BEAM Protocols as Autologous Stem Cell Transplant Preparation Regimen in Patients with Lymphoma Tuba GÜLLÜ KOCA, Vildan ÖZKOCAMAN, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, Ezel EĞÜN, Tuba ERSAL, Fahir ÖZKALEMKAŞ..... | 523 |
| Nörolojik Hastalıklarda Beş Yıllık Plazma Değişimi Deneyimi, Tek Merkez Çalışması Five Years Plasma Exchange Experience in Neurological Diseases, Single Center Study Metin ERGÜL, Şerife Şeyda ZENGİN ACEMOĞLU, Kemal AYGÜN, Elif İşınsu BAŞOĞLU, Ömür Gökmen SEVİNDİK, Fatih DEMİRKIRAN..... | 531 |
| Folic Acid Awareness and Utilization in Pregnant Women with Neural Tube Defect Risk Factors: A Prospective Cohort Study Nöral Tüp Defektli Risk Faktörleri Olan Gebe Kadınlarda Folik Asit Farkındalığı ve Kullanımı: Prospektif Bir Kohort Çalışması Çağdaş Nurettin EMEKİOĞLU, Elif AKKOÇ DEMİREL, Miraç ÖZALP, Simten GENÇ, Mehmet BÜLBÜL, Veli MİHMANLI..... | 537 |
| Evaluation of Medical Treatment Results in Patients with Giant Prolactinoma who Previously Underwent Surgery or Not Operasyon Yüklüsü Olan ve Olmayan Dev Prolaktinomali Hastalarda Medikal Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi Filiz MERCAN SARIDAŞ, Erhan HOCAOĞLU, Müge YAŞAR, Kadircan KARATOPRAK, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER..... | 543 |
| Comparative Performance Evaluation of Multimodal Large Language Models, Radiologist, and Anatomist in Visual Neuroanatomy Questions Çok Modlu Büyük Dil Modelleri, Bir Radyolog ve Bir Anatomistin Görsel Nöroanatom Sorularındaki Karşılaştırmalı Performans Değerlendirmesi Yasın Celal GÜNEŞ, Mehmet ÜLKİR..... | 551 |
| OLGU BİLDİRİMİ / CASE REPORT Intramedullary Schwannomas: A Rare Case Report Intramedüller Schwannoma: Nadir Olgu Sunumu Ali İmran ÖZMARASALI, Pınar ESER, Mine ÖZŞEN, Şeref DOĞAN..... | 557 |
| The Role of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Galactosemia in Neonates Yenidoğanlarda Galaktozemi Tanısında Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinin Yeri Salih Çağrı ÇAKIR, Cengiz Gökhan ORCANZ, Bayram Ali DORUM, Hilal ÖZKAN, Nilgün KÖKSAL, Sevil DORUM, Şahin ERDÖL..... | 561 |
| DERLEME / REVIEW Göz İçi Lens Materyallerin Oftalmoloji Alanında Yolculuğu ve Modern Cerrahideki Yeri The Journey of Intraocular Lens Materials in Ophthalmology and Their Place in Modern Surgery Murat ERDAĞ, Mehmet ÇİTİRİK..... | 565 |

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 50 / Sayı 3 / 2024

Volume 50 / Issue 3 / 2024

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Owner on behalf of the Medical Faculty

Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN
Dekan / Dean

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi / Bursa Uludağ University Faculty of Medicine

Baş Editör / Editor in Chief

Dr. Özhan EYİGÖR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology

Editör / Editor

Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt / Volume: 50 / Sayı / Issue: 3 / 2024

Yayın Kurulu / Editorial Board

Dr. Güven ÖZKAYA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Biostatistics

Dr. Aylin BİCAN DEMİR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Neurology

Dr. Alper VATANSEVER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Anatomy

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology

Dr. Mustafa ASLIER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology

Dil Editörü / Language Editor

Dr. Amanda YEŞİLBURSA

Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Yabancı Diller Eğitimi Bölümü
Bursa Uludağ University Faculty of Education Department of Foreign Language Education

Biyoistatistik Editörü / Biostatistics Editor

Dr. Güven ÖZKAYA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Biostatistics

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt / Volume: 50 / Sayı / Issue: 3 / 2024

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

| | | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr. Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi | Dr. Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi | Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü |
| Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi | Dr. Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi | Dr. Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi | Dr. Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi |
| Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr. Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi | Dr. Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi | Dr. Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi |
| Dr. Babür DORA Akdeniz Üniversitesi | Dr. İbrahim AKDAĞ Etilik 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 / Bursa Uludağ University ISSN 1300 - 414X, e-ISSN 2645-9027

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. / Published by Bursa Uludağ University Faculty of Medicine
Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında çevrimiçi olarak yayınlanır. / Published online 3 times a year in April, August and
December.

Yazışma Adresi / Mailing Address: Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /
16059 Görükle-BURSA

Tel / Phone: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: uludag.tip.dergisi@gmail.com

Web sayfası / Web page: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/uutfd>

Dizgi-Baskı / Typesetting-Printing: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2024

İÇİNDEKİLER

TABLE OF CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

- Effectiveness and Safety of Low-Dose Etoposide Chemomobilization in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma**
Multipl Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Düşük Doz Etoposid Kemomobilizasyonunun Etkinliği ve Güvenilirliği
Filiz MERCAN SARIDAŞ, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ367
- Does Serum Delta FSH Level Provided with High Starting Dose FSH Differ Among Various Ovarian Responses?**
Yüksek Doz Başlangıç FSH ile Sağlanan Serum FSH Düzeyi Artışı Over Yanıtlarına Göre Farklılık Gösterir mi?
Işıl KASAPOĞLU, Kiper ASLAN, Cihan ÇAKIR, Göktan KUŞPINAR, Berrin AVCI, Berke MUSTAFA ORAL, Gürkan UNCU375
- Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors (CB1 and CB2) in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Relationship with Metabolic Syndrome**
Non-Alkolik Steatohepatitli Hastalarda Hepatik Endokannabinoid Reseptör CB1 ve CB2 ekspresyonu ve Metabolik Sendromla İlişkisi
Ayça EROĞLU HAKTANIR, Fatma ÖZ ATALAY, Talat AYYILDIZ, Şaduman BALABAN ADIM, Enver DOLAR381
- Erişkin Still Hastalığında İnterlökin-1 İnhibitörü Tedavisinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Efficacy and Side Effects of Interleukin-1 Inhibitor Therapy in Adult Still's Disease
Tuğba OCAK, Burcu YAĞIZ, Belkıs Nihan COŞKUN, Yavuz PEHLİVAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ391
- Sun Protection Strategies of Young Children and their Parents: A Comparative, Cross-Sectional Study from Türkiye**
Küçük Çocuk ve Ebeveynlerinin Güneşten Korunma Yöntemleri: Türkiye'den Karşılaştırmalı Kesitsel bir Çalışma
Zeynep KESKİNKAYA, Selda IŞIK MERMUTLU, Özge KAYA, Ayşegül TAŞKIRAN397
- İşitme Cihazı Kullanmayan Geriatrik Bireylerin Konuşma Algısı, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**
Speech Perception, Spatial Perception, Hearing Quality and Quality of Life of Geriatric Individuals who don't Use Hearing Aids
Şule ÇEKİÇ, Pınar ŞAHİN.....405
- Biyolojik Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi**
Relationship of Depression, Anxiety and Quality of Life with Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Biological Therapy
Ali EKİN, Salim MISIRCI, Zeynep YAĞBASAN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN411
- Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedavilerin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi**
Effectiveness of Neoadjuvant Therapies in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience
Yasin KUTLU, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Jamshid HAMDARD, Ebru KARCI, Özgür AÇIKGÖZ.....419

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Modifiye Tek Yama Ya Da Çift Yama Teknikleri ile Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı Yapılmış Olan Hastaların Postoperatif Mortalite-Morbidite Oranlarının İncelenmesi: Retrospektif, Tek Merkezli, 14 Senelik Bir Çalışma <i>Investigation of Postoperative Mortality-Morbidity Rates in Patients Who Underwent Repair of Total Atrioventricular Septal Defect Using Modified Single-Patch or Double-Patch Techniques: A Retrospective, Single-Center, 14-Year Study</i> Özge ÖZDEMİR, Işık ŞENKAYA SİĞNAK | 425 |
| Acil Servise Motosiklet, Bisiklet ve Scooter Kazaları Nedeni İle Başvuran ve Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi <i>Analysis of Patients with Extremity Fractures Admitted to the Emergency Department Due to Motorcycle, Bicycle and Scooter Accidents</i> Ramazan PEKER, Özlem KÖKSAL, Vahide Aslıhan DURAK, Göksel AYDOĞAN..... | 435 |
| A Comparative Analysis of GPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o in Heart Failure <i>Kalp Yetersizliğinde GPT-3,5, GPT-4 ve GPT-4.o Performansının Karşılaştırılması</i> Şeyda GÜNAY-POLATKAN, Deniz SİĞIRLI | 443 |
| RHOB Ekspresyonunun Nöroblastomda Moleküler Risk Sınıfları ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Association of RHOB Expression with Molecular Risk Classes and Prognosis in Neuroblastoma</i> Burçin BARAN, Gamze SANLAV, Selen KUM ÖZŞENGEZER, Deniz KIZMAZOĞLU, Safiye AKTAŞ, Zekiye ALTUN, Nur OLGUN | 449 |
| Evaluation of Carotid Artery Intima Media Elasticity in Takayasu Arteritis by Shear Wave Elastography <i>Takayasu Arteritinde Karotis İntima Media Elastikiyetinin SWE ile Değerlendirilmesi</i> Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Sedat Giray KANDEMİRLİ, İlker ERCAN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Naile BOLCA TOPAL..... | 457 |
| Baş-Boyun Kanserlerinde Tek Merkez Setüksimab Deneyimi <i>Single Center Cetuximab Experience in Head and Neck Cancers</i> Seda SALİ, Muhammed Abdurrahman ÇELİK, Alper COŞKUN, Eyüp ÇOBAN, Birol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkkkan EVRENSEL | 463 |
| Romatoid Artrit Bilgi Düzeyi Anketi Türkçe Versiyonunun (RAKE-T) Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Metodolojik Bir Çalışma <i>Assessment of the Psychometric Properties of the Turkish Version of the Rheumatoid Arthritis Knowledge Questionnaire (RAKE-T): A Methodological Study</i> Seda PEHLİVAN, Öznur ERBAY DALLI, Zeynep YILMAZ BOZKURT, Arzu CEYHAN, Yavuz PEHLİVAN..... | 471 |
| Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz <i>Active Tuberculosis in Patients Receiving Biological Therapy</i> Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Belkıs Nihan COŞKUN, Mine TÜL YAMAN, Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Özge AYDIN GÜÇLÜ, Ahmet URSAVAŞ, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Funda COŞKUN, Ediz DALKILIÇ, Tülay BULUT, Yavuz PEHLİVAN, Mehmet KARADAĞ | 479 |
| Antihypertensive Treatment Approaches and Oxidant-Antioxidant System Relationship in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients <i>Hipertansif Tip 2 Diyabetik Hastalarda Antihipertansif Tedavi Yaklaşımları ve Oksidan-Antioksidan Sistem İlişkisi</i> Alparslan ERSOY, Muge EREK ERSÖZEN, Canan ERSOY, Emre SARANDOL | 489 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Usnik Asit SH-SY5Y Nöroblastom Hücrelerinde Tümör Baskılayıcı Genleri Aktive Ederek Apoptozu Tetikler ve İnvazyonu Azaltır <i>Utric Acid Triggers Apoptosis and Reduces Invasion by Activating Tumor Suppressor Genes in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells.</i> | |
| Ceren OY, Sema SERTER KOÇOĞLU | 497 |
| Analysis of Corneal Topography and Wavefront Aberrations after Upper Eyelid Blepharoplasty <i>Üst Göz Kapağı Blefaroplasti Ameliyatı Sonrası Kornea Topografisi ve Korneal Wavefront Aberasyonların İncelenmesi</i> | |
| Derya DOĞANAY, Muhammed YELKOVAN, Ayna SARIYEVA ISMAYİLOV..... | 503 |
| İnsan Meme Kanseri Hücre Hatlarında Verapamil'in Doseksel, Gemitabin ve Karboplatin ile Kombine Tedavisinin, Sitotoksik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması <i>Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Combined Treatment of Verapamil with Docetaxel, Gemcitabine and Carboplatin in Human Breast Cancer Cell Lines</i> | |
| Dilek YEĞİN, Engin ULUKAYA | 509 |
| Renal and Patient Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange in Nephrology Practice: A Single-Center Experience <i>Nefroloji Uygulamasında Terapötik Plazma Değişimi ile Böbrek ve Hasta Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi</i> | |
| Aysegül ORUC, Alparslan ERSOY, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Elif YİĞİT, Suat AKGÜR, Vildan ÖZKOCAMAN, Mahmut YAVUZ, Rıdvan ALI, Mustafa GÜLLÜLÜ, Kamil DİLEK, Cuma Bülent GÜL, Abdülmecit YILDIZ..... | 519 |
| Lenfomalı Hastalarda Ototog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimi Olarak BuCy-E ve BEAM Protokollerinin Retrospektif Karşılaştırılması <i>Retrospective Comparison of BuCy-E and BEAM Protocols as Autologous Stem Cell Transplant Preparation Regimen in Patients with Lymphoma</i> | |
| Tuba GÜLLÜ KOCA, Vildan ÖZKOCAMAN, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, Ezel ELGÜN, Tuba ERSAL, Fahir ÖZKALEMKAŞ | 523 |
| Nörolojik Hastalıklarda Beş Yıllık Plazma Değişim Deneyimi, Tek Merkez Çalışması <i>Five Years Plasma Exchange Experience In Neurological Diseases, Single Center Study</i> | |
| Metin ERGÜL, Şerife Şeyda ZENGİN ACEMOĞLU, Kemal AYGÜN, Elif Işın BAŞOĞLU, Ömür Gökmen SEVİNDİK, Fatih DEMİRKİRAN | 531 |
| Folic Acid Awareness and Utilization in Pregnant Women with Neural Tube Defect Risk Factors: A Prospective Cohort Study <i>Nöral Tüp Defekti Risk Faktörleri Olan Gebe Kadınlarda Folik Asit Farkındalığı ve Kullanımı: Prospektif Bir Kohort Çalışması</i> | |
| Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU, Elif AKKOÇ DEMİREL, Miraç ÖZALP, Simten GENÇ, Mehmet BÜLBÜL, Veli MİHMANLI | 537 |
| Evaluation of Medical Treatment Results in Patients with Giant Prolactinoma who Previously Underwent Surgery or Not <i>Operasyon Öyküsü Olan ve Olmayan Dev Prolaktinomalı Hastalarda Medikal Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi</i> | |
| Filiz MERCAN SARIDAŞ, Erhan HOCAOĞLU, Müge YAŞAR, Kadircan KARATOPRAK, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER | 543 |
| Comparative Performance Evaluation of Multimodal Large Language Models, Radiologist, and Anatomist in Visual Neuroanatomy Questions <i>Çok Modlu Büyük Dil Modelleri, Bir Radyolog ve Bir Anatomistin Görsel Nöroanatomi Sorularındaki Karşılaştırmalı Performans Değerlendirmesi</i> | |
| Yasin Celal GÜNEŞ, Mehmet ÜLKİR..... | 551 |

OLGU BİLDİRİMİ / CASE REPORT

Intramedullary Schwannomas: A Rare Case Report

Intramedüller Schwannoma: Nadir Olgu Sunumu

Ali İmran ÖZMARASALI, Pınar ESER, Mine ÖZŞEN, Şeref DOĞAN.....557

The Role of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Galactosemia in Neonates

Yenidoğanlarda Galaktozemi Tanısında Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinin Yeri

Salih Çağrı ÇAKIR, Cengiz Gökhan ORCAN², Bayram Ali DORUM, Hilal ÖZKAN, Nilgün KÖKSAL, Sevil DORUM, Şahin ERDÖL.....561

DERLEME / REVIEW

Göz İçi Lens Materyallerin Oftalmoloji Alanında Yolculuğu ve Modern Cerrahideki Yeri

The Journey of Intraocular Lens Materials in Ophthalmology and Their Place in Modern Surgery

Murat ERDAĞ, Mehmet ÇITIRIK.....565

Kapak Fotoğrafı: S.Ç. Çakır ve ark. "Yenidoğanlarda Galaktozemi Tanısında Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinin Yeri" başlıklı makalesinden alınmıştır.

Cover Photograph: Adapted from S.Ç. Çakır et al. article titled "The Role of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Galactosemia in Neonates"

Effectiveness and Safety of Low-Dose Etoposide Chemomobilization in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma*

Filiz MERCAN SARIDAŞ¹, Vildan ÖZKOCAMAN², Fahir ÖZKALEMKAŞ²

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Studies have discovered a risk of treatment-related leukemia and myelodysplastic syndromes with high doses of etoposide prompting a closer look, at the effectiveness of lower doses. In this study, we aimed to demonstrate the efficacy of low-dose etoposide in patients with MM and lymphoma. Forty-eight patients with MM and refractory lymphoma who underwent stem cell mobilization with low-dose etoposide (days 1 and 2, 375 mg/m²) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, 10-15 µg/kg after the 3rd day) in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hematology Department Stem Cell Transplantation Unit were analyzed retrospectively. The rate of successful mobilization (> 2x10⁶/kg CD34+ cell collection) was 95% and was performed in a minimum of 1 and a maximum of 3 apheresis. The median collected CD34+ cell count was 9.165 × 10⁶/kg (11.7 in good vs 3.98 in poor mobilizers, p<0.001). It was determined that a low number of peripheral CD34+ cells on the first day (Hazard ratio (HR); 0.00, 95% Confidence interval (CI) 0.00-0.660; p=0.040) and prior autologous hematopoietic stem cell transplantation (HR; 1.206, 95% CI 1.009-1.442; p=0.043) were independent risk factors for poor mobilization. Febrile neutropenia occurred in 18.8% (11.4% in good vs 38.5% in poor mobilizers, p=0.048), and 16.7% required erythrocyte transfusions (14.3% in good vs 23.1% in poor mobilizers, p=0.664). In the median follow-up of 35.5 months, no treatment-related secondary malignancy was detected in any patients. Our results show that low-dose etoposide and G-CSF are effective mobilization agents with tolerable toxicity in patients with MM and refractory lymphoma.

Keywords: Low-dose etoposide. Stem cell mobilization. Multiple myeloma. Lymphoma. Autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Multipl Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Düşük Doz Etoposid Kemomobilizasyonunun Etkinliği ve Güvenilirliği

ÖZET

Çalışmalarda yüksek doz etoposid ile tedaviye bağlı lösemi ve miyelodisplastik sendrom riskinin keşfedilmesi, daha düşük dozların etkinliğine daha yakından bakılmasına neden olmuştur. Bu çalışmada, multiple miyelom (MM) ve lenfoma hastalarında düşük doz etoposidin etkinliğini göstermeyi amaçladık. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde düşük doz etoposid (1. ve 2. günler, 375 mg/m²) ve granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, 3. günden sonra 10-15 µg/kg) ile kök hücre mobilizasyonu yapılan MM ve refrakter lenfomalı 48 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Başarılı mobilizasyon (> 2x10⁶/kg CD34+ hücre toplanması) oranı %95 olup en az 1, en fazla 3 aferezde gerçekleştirildi. Toplanan median CD34+ hücre sayısı 9,165 × 10⁶/kg idi (good mobilizerlerde 11,7 vs poor mobilizerlerde 3,98 × 10⁶/kg, p<0,001). İlk gün periferik CD34+ hücre sayısının düşük olmasının (Hazard ratio (HR); 0,00, %95 confidence interval (CI) 0,00-0,660; p=0,040) ve önceki otolog hematopoietik kök hücre naklinin (HR; 1,206, %95 CI 1,009-1,442; p=0,043) kötü mobilizasyon için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi. Hastaların %18,8'inde febril nötropeni saptandı (good mobilizerlerde %11,4 vs poor mobilizerlerde %38,5, p=0,048) ve %16,7'sinde eritrosit transfüzyonu ihtiyacı oldu (good mobilizerlerde %14,3 vs poor mobilizerlerde %23,1, p=0,664). Median 35,5 aylık takip süresinde hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı ikincil malignite saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları, düşük doz etoposid ve G-CSF'nin MM ve refrakter lenfoma hastalarında tolere edilebilir toksisite ile etkili mobilizasyon ajanları olduğunu ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Düşük doz etoposid. Kök hücre mobilizasyonu. Multipl miyelom. Lenfoma. Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu.

Date Received: July 21, 2024
Date Accepted: October 09, 2024

Dr. Filiz MERCAN SARIDAŞ
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine,
Department of Internal Medicine, Bursa, Türkiye.
Phone: 0224 295 11 40
E-mail: filizmercandr@gmail.com

* Presented as an oral presentation at the "11. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücre Tedaviler Kongresi" (March 2019, Antalya).

Authors' ORCID Information:
Filiz Mercan SARIDAŞ: 0000-0002-3135-9388
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a standard treatment approach used in cases under 65 years of age with multiple myeloma (MM) and chemosensitive relapsed high or moderate-grade non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin lymphoma (HL). In this treatment method, the hematopoietic stem cell support required for high-dose chemotherapy is provided. The optimal strategy for collecting and mobilizing hematopoietic stem cells to the peripheral blood has yet to be defined.¹⁻³

The most commonly used agents in peripheral stem cell mobilization are granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) alone, chemotherapy followed by G-CSF, and plerixafor. It is difficult to achieve success in mobilization with G-CSF alone in special patient groups.⁴ At the end of a phase 3 study published in 2009, which compared the addition of G-CSF alone with plerixafor and G-CSF, it was possible to collect 5×10^6 /kg cells in five days in 20% of the patients in the G-CSF alone group, while this rate increased to 59% in the arm where plerixafor was added. However, the use of plerixafor is an expensive method and may result in insufficient CD34+ cell count in a small group of patients.⁵

Although G-CSF with cyclophosphamide has been widely used in chemomobilization, the increased risk of febrile neutropenia, potential cardiotoxicity, and increased mobilization failure rates in intensively treated patients have limited the use of cyclophosphamide.^{6,7} Few studies examine the addition of low- or high-dose (>1200 mg/m²) etoposide to G-CSF as an alternative agent. (8-10) In addition, there is a concern about secondary malignancy at high doses of etoposide. In our study, low-dose etoposide (days 1 and 2, 375 mg/m²) was selected to reduce potential toxicities such as cytopenia, febrile neutropenia, need for transfusion, and secondary malignancy. It was aimed to reveal the efficacy and toxicity of low-dose etoposide and G-CSF on stem cell mobilization in cases with MM, HL, and NHL.

Material and Method

Patients and treatment

In our center, 48 patients with MM, HL, and NHL over the age of 18 who received low-dose etoposide chemotherapy and G-CSF for AHSCT over 4.5 years were included in the study. Patients mobilized only with G-CSF, DHAP (dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin)+G-CSF, or cyclophosphamide +G-CSF regimen in the mobilization regimen and whose research data were missing were excluded from the study.

A femoral venous catheter was used to give the mobilization regimen. Etoposide (Etoposide Teva)

375 mg/m² was administered intravenously (i.v.) for 4 hours on days 1 and 2, and G-CSF (Neupogen) was administered after the 3rd day in 10-15 µg/kg divided across two doses. Granisetron (Granexa) 2mg orally and dexamethasone (Dekort) 20mg orally were given 30 minutes before each etoposide dose. As antimicrobial prophylaxis, ciprofloxacin (Cipro) 500 mg was given orally once a day after the 5th day.

Leukocyte count was monitored daily after mobilization chemotherapy, and the percentage of CD34+ cells was assessed when leukocytes were 1000/mL. The threshold to start leukapheresis was when >20 CD34+ cells/mL in the peripheral blood. The policy of a higher CD34+ cells/mL threshold is based on a smaller number of apheresis needed (our goal is to collect target CD34+ numbers in 1 or 2 aphereses) resulting in reduced volumes of apheresate and lower cumulative DMSO dose during AHSCT. All apheresis was performed with the Spectra Optia version 7.2 (TerumaBCT, Lakewood, CO, USA (MNC program)). Apheresis procedures processed at least two times the total blood volumes per day for more than 2 hours to collect at least 2×10^6 /kg CD34+. Apheresis was usually continued until sufficient CD34+ cells for AHSCT had been collected. Citrate-dextrose solution (ACD-A) was used as an anticoagulant. The anticoagulant ratio was 12 to 1. The amounts of CD34+ cells in the peripheral blood and leukapheresis component were determined by flow cytometry using the Navios EX Flow Cytometer (Beckman Coulter). Target CD34+ cell yield was determined as $\geq 4 \times 10^6$ /kg cells. Successful mobilization was defined as $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ cell collection at the end of the mobilization process. The patients were divided into two groups: good mobilizers and poor mobilizers, according to the amount of CD34+ cells collected. Patients with $\geq 5 \times 10^6$ /kg CD34+ cells collected in two or fewer cycles of apheresis made up the good mobilizers, and the others made up the poor mobilizers.

The collected product and freezing solution were prepared as a mixture of 10% DMSO (dimethyl sulfoxide) and autologous plasma. A mechanical freezer (-80°C) was used to store frozen samples.

As a systematic approach on the 5th day after transplantation, G-CSF 5 µg/kg/day subcutaneously (s.c.) or i.v. infusion in thrombocytopenic cases was administered. Neutrophil engraftment was recorded on the first day when the absolute neutrophil count without supplementation exceeded ≥ 500 /mL for three consecutive days. Platelet engraftment was defined as unsupported platelets exceeding $\geq 20,000$ /mL for three straight days or not needing a replacement for seven days. Febrile neutropenia was defined as an absolute neutrophil count < 500 cells/ μL or expected to fall below < 500 cells/ μL within 48 hours in a patient with an orally measured temperature $> 38.3^\circ\text{C}$ or $>38^\circ\text{C}$ for

Low-Dose Etoposide Chemomobilization

1 hour. Red blood cell (RBC) transfusion was performed when hemoglobin (Hb) was < 8 g/dL or if the patient was symptomatic. Platelet concentrate transfusion was administered in patients with a platelet value < 10,000/mL or in the presence of fever or bleeding in patients with a thrombocyte value between 10,000-20,000/mL.

Ethics Statement

This study was carried out with the approval of local ethics committee with reference number 2017-19/40.

Statistical analysis

Fisher's exact test was used to analyze categorized variables, and the Mann-Whitney U test was used to analyze continuous variables. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influential factors on poorly mobilized patients. Age, gender, diagnosis, prior usage of radiotherapy and lenalidomide, prior AHST, disease status, the time between diagnosis and mobilization, number of chemotherapies received, and peripheral CD34+ cell count on the first day were evaluated for this purpose. The results were evaluated at the 95% confidence interval and statistical significance at the $p < 0.05$ level.

Statistical analysis of data; obtained from The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) module.

Results

The number of stem cell mobilizations performed in our unit during the 4.5 years covering the data of our study is 148. Of these, 48 were performed with low-dose etoposide chemotherapy and G-CSF. Stem cell mobilization was performed twice on two different dates with the same regimen in only one patient. The age range of 48 patients (34 MM, 8 HL, and 6 NHL) was 25-68 years and the median age was 56.5. Thirty-three (68.75%) of the patients were male and 15 (31.25%) were female. 35.4% of the patients had received at least two chemotherapy regimens and the median chemotherapy regimen was 3 (range; 1-5). Seven of the patients (14.6%) had a history of previous radiotherapy. Nine (18.8%) patients had undergone previous AHST, which was more common in the poor mobilizer group ($p=0.048$). Nine (18.8%) patients had undergone previous AHST, which was more common in the poor mobilizer group ($p=0.048$). Seventeen (35%) patients had a history of unsuccessful mobilization with the G-CSF, G-CSF+plerixafor, or DHAP regimen. Of the patients, 66.7% (32 patients) were in remission at the time of diagnosis, 33.3% had active or residual disease, and

47.9% (23 patients) had received lenalidomide therapy. The median time between diagnosis and mobilization was 14 (4-60) months. The median leukocyte count at the time of mobilization was 9015/mL (1840-83900) and the median platelet count was 48000/mL (15200-137000). The characteristics of the patients are summarized in Table I.

Table I. Patient characteristics

| Variable | All (no:48) | Good mobilizer (no:35) | Poor mobilizer (no:13) | P-value |
|------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|------------------------|---------------|
| Median age, year (range) | 56.5 (25-68) | 56 (25-68) | 61 (44-68) | 0.170 |
| Male gender (%) | 33 (68.8) | 22 (62.9) | 11 (84.6) | 0.182 |
| Primary diagnosis (%) | MM | 34 (70.8) | 27 (77.1) | 0.078 |
| | HL | 8 (16.7) | 6 (17.1) | |
| | NHL | 6 (12.5) | 2 (5.7) | |
| Disease status at mobilization (%) | 32 (66.7) | 19 (54.3) | 13 (100) | 0.002* |
| No. of prior chemotherapy regimens (range) | 3 (1-5) | 3 (2-5) | 3 (1-5) | 0.343 |
| Prior radiotherapy (%) | 7 (14.6) | 3 (8.6) | 4 (30.8) | 0.075 |
| Prior lenalidomide (%) | 23 (47.9) | 17 (48.6) | 6 (46.2) | 0.882 |
| Prior AHST (%) | 9 (18.8) | 4 (11.4) | 5 (38.5) | 0.048* |
| Median time from diagnosis to mobilization, months (range) | 14 (4-60) | 13 (4-60) | 14 (5-43) | 0.658 |

No: number, MM: multiple myeloma, NHL: Non-Hodgkin lymphoma, HL: Hodgkin lymphoma, AHST: Autologous hematopoietic stem cell transplantation

Successful mobilization was performed in 46 patients (95.8%), with a median number of apheresis cycles of 1 (range; 1-3.) The median cell collection day was 12 and ranged from day 8 to day 17. Of the patients, 72.9% (35 patients) were in the good mobilizer group and 27.1% (13 patients) were in the poor mobilizer group. On the first day, the median peripheral CD34+ cell count was 58/ μ L (14-1180) and the median total peripheral CD34+ cell count was 95.25/ μ L (14-1180). This number was 130/ μ L in the good mobilizer group and 35/ μ L in the poor mobilizer group ($p=0.000$). The median amount of CD34+ cells collected was 9.165x10⁶/kg (2.6-49.76), which was 11.7x10⁶/kg in the good mobilizer group and 3.98x10⁶/kg in the poor mobilizer group ($p=0.000$). CD34+ cell collection of 10x10⁶/kg and above was performed in 41.7% (20 patients) of the patients. The median number of apheresis cycles was one in both well-mobilized and poorly mobilized patients, and it extended to a maximum of 2 days in the good mobilizer group and up

to 3 days in the poor mobilizer group (p=1,000). While the median apheresis initiation day was day 12 in the good mobilizer group, it was day 11 in the poor mobilizer group (p=0.175). The median infused CD34+ cell count was 6.205x106/kg (2.6-33.48x106/kg), and this count was 3.98x106/kg in poor mobilizer and 7.16x106/kg in good mobilizer group (p= 0.000).

Eight patients (16.7%) needed at least one RBC transfusion (14.3% of good mobilizer and 23.1% of poor mobilizer group). Twenty-five patients (52.1%) required platelet suspension at least once (42.9% of good mobilizer and 76.9% of poor mobilizer group). It was observed that the need for platelet suspension replacement was significantly increased in poorly mobilized patients (p= 0.036). Nine patients were complicated with febrile neutropenia (5 patients poor mobilizer and 4 patients good mobilizer), and the risk of complications with febrile neutropenia was significantly increased in the poor mobilizer group (p=0.048).

Of the patients who needed RBC transfusion, 6 had MM, 2 had lymphoma, 17 of the patients who needed platelet transfusion had MM, and 8 had lymphoma. Eight MM and one lymphoma patient were complicated with febrile neutropenia. The median neutrophil engraftment day of the patients was 11 (9-40) and the median platelet engraftment day was 14 (6-54). When good and poor mobilizer groups were compared, no significant difference was found in neutrophil engraftment time (11 vs 12, p= 0.632), while a significant difference was found in platelet engraftment time (12 vs 18.5, p=0.041). The median time from mobilization to transplantation was 34.5 days. No treatment-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) or acute myeloid leukemia (AML) was found in any of the patients in the median follow-up of 35.5 months (minimum 2, maximum 96). Efficacy and safety data are presented in Tables II and III, respectively.

In the analyses carried out to examine the factors affecting the success of mobilization, the following was observed: In univariant analysis, poor mobilization was associated with active disease status, prior AH SCT, and low peripheral CD34+ cell count. As a result of the multivariate analysis, low peripheral CD34+ cells on the first day (Hazard ratio (HR);0.00, 95% Confidence interval (CI) 0.00-0.660; p=0.040) and prior AH SCT (HR;1.206, 95% CI 1.009-1.442; p=0.043) were found to be independent risk factors for poor mobilization. Univariante and multivariate analysis results are presented in Table IV.

Table II. Mobilization efficacy

| Variable | All | Good mobilizer | Poor mobilizer | P-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------|
| No. of patients (%) | 48 | 35 (72.9) | 13 (27.1) | |
| Successful collection (%) | 46 (95.8) | 35 (100) | 11 (84.6) | 0.069 |
| Median days of apheresis (range) | 1 (1-3) | 1 (1-2) | 1 (1-3) | 1.000 |
| Median peripheral CD34+ cell count on the first day of apheresis (x10 ⁶ CD34+/kg) | 58 (14-1180) | 109 (17-1180) | 19 (14-71) | <0.001* |
| Median collected CD34+ cell count (x10 ⁶ CD34+/kg) | 9.165 (2.6-49.76) | 11.7 (5.4-49.76) | 3.98 (2.6-4.75) | <0.001* |
| Median infused CD34+ cells count (x10 ⁶ CD34+/kg) | 6.20 (2.6-33.48) | 7.16 (4.03-33.48) | 3.98 (2.6-4.75) | <0.001* |
| Median days from mobilization to apheresis | 12 (8-17) | 12 (9-15) | 11 (8-17) | 0.175 |

No: number

Table III. Mobilization safety

| Variable | All | Good mobilizer | Poor mobilizer | P-value |
|-----------------------------------------------------------------|------------|----------------|----------------|---------|
| No. of patients | 48 | 35 | 13 | |
| RBC transfusion (%) | 8 (%16.7) | 5 (%14.3) | 3 (%23.1) | 0.664 |
| Platelet transfusion (%) | 25 (%52.1) | 15 (%42.9) | 10 (%76.9) | 0.036* |
| Febril neutropenia (%) | 9 (%18.8) | 4 (%11.4) | 5 (%38.5) | 0.048* |
| Median days to neutrophil engraftment (>0.5x10 ⁹ /L) | 11 (9-40) | 11 (9-40) | 12 (10-15) | 0.632 |
| Median days to platelet engraftment (>20x10 ⁹ /L) | 14 (6-54) | 12 (6-54) | 18.5 (9-37) | 0.041* |

No: number, RBC: Red Blood Cell

Table IV. Univariante and multivariate analysis for good mobilizer and poor mobilizer

| Variable | Univariate | Multivariate | H.R. (95% CI) |
|-----------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------|
| Age | 0.170 | | |
| Gender | 0.182 | | |
| Primary diagnosis | 0.078 | | |
| Disease status at mobilization | 0.002* | | |
| No. of chemotherapy regimens | 0.343 | | |
| Prior radiotherapy | 0.075 | | |
| Prior lenalidomide | 0.882 | | |
| Prior AH SCT | 0.048* | 0.043* | <0.001*(0.00-0.660) |
| Time from diagnosis to mobilization (month) | 0.658 | | |
| Peripheral CD34+ cell count on the first day of apheresis | <0.001* | 0.040* | 1.206*(1.009-1.442) |

H.R.: Hazard ratio, No: number, AH SCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation

Discussion and Conclusion

Determining the appropriate strategy for stem cell mobilization in MM and recurrent lymphoma cases is difficult. Adding low- or high-dose (>1200 mg/m²) etoposide to G-CSF is an approach that has been used successfully, and there are several examples of wide dose ranges ranging from 200 mg/m² to 2.4 g/m² in the literature.⁸⁻¹² While successful mobilization was achieved in 83.52% of patients in the study of Güner et al., published in 2016, using 200 mg/m² etoposide, this rate was 82.3% in the study of Özkan et al. in 2014, in which 1.6 g/m² etoposide was used.^{9,10} In a study published in 2009 comparing two doses of etoposide (1 g/m² and 1.5 g/m²), no significant difference was found between the two groups in terms of efficacy and toxicity.¹³

In our study, it was demonstrated that low-dose etoposide (375 mg/m²) and G-CSF (10-15 µg/kg divided into two doses) regimen was an effective mobilization agent on patients with MM and refractory lymphoma with a 95.8% success rate and acceptable toxicity. In addition, it has been shown that the number of peripheral CD34+ cells on the first day and prior AHSCT are independent risk factors in poorly mobilized patients. Furthermore, peripheral stem cell mobilization with low-dose etoposide and G-CSF is thought to be effective on other factors (such as age, prior usage of lenalidomide and radiotherapy, and the number of rounds of chemotherapy received) and patient groups with prior mobilization failure.

In the study of Song et al. on patients diagnosed with MM, cyclophosphamide (3g/m²)+G-CSF and etoposide (375 mg/m²)+G-CSF regimens were compared, and the median CD34+ cell count was found to be significantly higher in the etoposide arm (27.6×10^6 CD34+ /kg vs. 9.6×10^6 CD34+ /kg, $P < 0.001$). Mobilization failure was lower in the etoposide group (1.6% vs. 10.8%, $P = 0.062$), and the frequency of serious infections was higher in the cyclophosphamide group (18.5% vs. 7.9%, $P = 0.117$).¹⁴

There is a wide range for the targeted CD34+ cell amount. A dose of > 5x10⁶/kg CD34+ cells is considered optimal for rapid and sustained hematopoietic recovery.¹⁵ The median number of CD34+ cells collected in our study was 9.165×10^6 /cell/kg, ranging from 5.6 to 33.73×10^6 /cell/kg in the literature.^{9-11,16,17} In our study, it was possible to collect >10x10⁶/kg cells, sufficient for two transplantations, in 20 of the 46 patients (43.5%).

Although 17 (35.4%) of 48 patients had a history of unsuccessful mobilization with G-CSF, DHAP, or G-CSF+plerixafor, our successful mobilization rate was 95.8%, which suggests that low-dose etoposide+G-

CSF may be an effective treatment option in patients with MM and refractory lymphoma with previous mobilization failure. Similarly, in the study of Zuckenka et al., which investigated the efficacy of adding optional plerixafor to the etoposide+G-CSF regimen, this regimen was found to be effective in patients who had previously been unsuccessfully mobilized with plerixafor.¹⁸ Since studies are showing that the use of high-dose etoposide may increase the development of secondary malignancy, the importance of using low-dose etoposide was emphasized by selecting low-dose etoposide in our study. In the study of Krishnan et al., 51 of 62 patients were given 2 g/m², and the remaining nine patients were given 1 g/m² or 1.5 g/m² etoposide, which was shown that high-dose etoposide was associated with a 12.3-fold increased risk of AML.¹⁹ However, in the study of Mahindra et al. comparing etoposide (2g/m²) + G-CSF with G-CSF alone, it was reported that there was no increase in the risk of t-MDS or AML in the etoposide+G-CSF arm.¹¹ In our study, no treatment-related secondary malignancy developed in any patients at a median follow-up of 35.5 months.

The state of the bone marrow at the time of mobilization is also an important predictive factor for successful mobilization. Bone marrow involvement in lymphoma patients and infiltration of bone marrow with plasma cells in patients with MM have a negative effect on stem cell mobilization.^{20,21} In our study, the median plasma cell ratio was 2% in patients with MM and ranged from 0% to 40%, while bone marrow involvement was not observed in patients with lymphoma. While bone marrow involvement was found to be 3% in a study conducted with lymphoma cases in the literature²², it was found to be 5% in two studies conducted with myeloma cases.^{10,23} There was no difference in the percentage of bone marrow involvement between good and poor mobilizer groups. When studies with etoposide were scanned, no other study was found in the literature comparing this parameter between good and poor mobilizer groups.

In our study, similar to the literature, it was found that the rate of febrile neutropenia (11.4% vs. 38.5%), the need for platelet transfusion increased (42.9% vs. 76.9%) in the poorly mobilized group^{9,16,24} It is seen that the rate of febrile neutropenia varies between 6-69% in the literature.^{8-11,23}

Following infusion of mobilized peripheral progenitor blood cells, neutrophil engraftment is rapid enough to occur in approximately 8 to 10 days, and platelet engraftment in 10 to 12 days. The CD34+cell dose/kg has proven to be useful because patients receiving more than 2×10^6 CD34+cells/kg usually have a rapid and sustained hematopoietic recovery. Administration of higher doses of CD34+ cells/kg may result in slightly faster platelet engraftment following hematopoietic stem cell transplantation, with a

minimal effect on neutrophil engraftment and possibly a positive effect on overall survival.²⁵ In our study, the median infused CD34+ cell count was 6.205×10^6 /cell/kg, ranging from 5.58 to 12.13×10^6 /cell/kg in the literature. In our study, the median neutrophil engraftment day was 11, which was reported in the literature to vary between 9 and 11 days. Although the median platelet engraftment day varies between 9 and 17 days in the literature, it was found to be 14 days in our study, and following the literature, the platelet engraftment day was prolonged in the poorly mobilized group.^{8-11,16,23} It was observed that the median neutrophil and platelet engraftment days were significantly shortened in patients with highly infused CD34+ cells.

The limitations of this study are that it was designed retrospectively, and this situation caused the loss of some data, the number of patients was small, and the patient groups with MM and lymphoma were heterogeneously distributed; the study was single-center and not comparative.

The results of this study show that low-dose etoposide (375 mg/m^2) and G-CSF are suitable mobilization regimens with high efficacy and tolerable toxicity in patients with MM and lymphoma. Another point to be emphasized is that no secondary malignancy was observed in our median follow-up period of nearly three years. In addition, we think this method is effective and safe in patients with previous mobilization failure or who have undergone autologous hematopoietic stem cell transplantation and received intensive treatment regimens. There is a need for more comprehensive studies comparing the long-term side effects and advantages of low-dose etoposide with different mobilization agents.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee

Approval Date: 26.12.2017

Decision No: 2017-19/40

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: F.M.S., V.Ö., F.Ö.; Data collection and processing: F.M.S.; Analysis and interpretation of data: F.M.S., V.Ö., F.Ö.; Writing of significant parts of the article: F.M.S.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support. We thank apheresis technician Ali Gül at the Stem Cell Transplantation Unit of Bursa Uludağ University.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv52-iv61.
- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1287-95.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71.
- Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(3):181-95.
- DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767-73.
- Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(8):619-25.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25.
- Park Y, Kim DS, Jeon MJ, Lee BH, Yu ES, Kang KW, et al. Single-dose etoposide is an effective and safe protocol for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2019;34(5):579-88.
- Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Chemomobilization with high-dose etoposide and G-CSF results in effective and safe stem cell collection in heavily pretreated lymphoma patients: report from a single institution study and review. *Eur J Haematol.* 2014;92(5):390-7.
- Guner SI, Yanmaz MT, Selvi A, Usul C. The High Effect of Chemomobilization with High-Dose Etoposide + Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Autologous Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Single Center Experience. *Hematol Rep.* 2016;8(1):6319.
- Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L, Elder P, Kalaycio M, Dean R, et al. Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):231-5.
- Duarte RF, Shaw BE, Marin P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(1):52-8.
- Li B, Yang JL, Shi YK, He XH, Han XH, Zhou SY, et al. Etoposide 1.0 g/m² or 1.5 g/m² combined with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of peripheral blood stem cells in patients with malignancy: efficacy and toxicity. *Cytotherapy.* 2009;11(3):362-71.
- Song GY, Jung SH, Ahn SY, Jung SY, Yang DH, Ahn JS, et al. Optimal chemo-mobilization for the collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):59.
- Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev.* 2014;28(1):31-40.
- Hyun SY, Cheong JW, Kim SJ, Min YH, Yang DH, Ahn JS, et al. High-dose etoposide plus granulocyte colony-stimulating factor as an effective chemomobilization regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin Lymphoma previously treated with CHOP-based

Low-Dose Etoposide Chemomobilization

- chemotherapy: a study from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):73-9.
17. Cai Y, Wan L, Yang J, Zhu J, Jiang J, Li S, et al. High-dose etoposide could discriminate the benefit from autologous peripheral blood stem cell transplantation in the patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2019;98(4):823-31.
 18. Zucenka A, Peceliunas V, Maciutaite E, Chaleckaite J, Jakimaviciute R, Griskevicius L. Etoposide+Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Optional Plerixafor in Patients Who Failed Chemomobilization with or without Plerixafor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1304-11.
 19. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood.* 2000;95(5):1588-93.
 20. Ameen RM, Alshemmari SH, Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(2):106-10.
 21. Demirer T, Ayli M, Ozcan M, Gunel N, Haznedar R, Dagli M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol.* 2002;116(2):468-74.
 22. Mollee P, Pereira D, Nagy T, Song K, Saragosa R, Keating A, et al. Cyclophosphamide, etoposide and G-CSF to mobilize peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(5):273-8.
 23. Wood WA, Whitley J, Moore D, Sharf A, Irons R, Rao K, et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):141-6.
 24. Wood WA, Whitley J, Goyal R, Brown PM, Sharf A, Irons R, et al. Effectiveness of etoposide chemomobilization in lymphoma patients undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(6):771-6.
 25. Hsu YM, Cushing MM. Autologous Stem Cell Mobilization and Collection. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(3):573-89.

Does Serum Delta FSH Level Provided with High Starting Dose FSH Differ Among Various Ovarian Responses?

Işıl KASAPOĞLU¹, Kiper ASLAN¹, Cihan ÇAKIR², Gökten KUŞPINAR²,
Berrin AVCI², Berke MUSTAFA ORAL¹, Gürkan UNCU¹

¹ Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate whether serum delta FSH levels (the percentage difference of serum FSH between antagonist starting day and basal serum FSH level) differ between patients with different COH responses (poor, suboptimal response and normoresponders) who stimulated with a high (300 IU) fixed Recombinant FSH dose during flexible antagonist cycles. This study is a retrospective cross sectional cohort study conducted in a tertiary ART Center. 122 women were evaluated, of which, 51 were poor responders, 52 had suboptimal response and 19 had normal response. The primary outcome is to evaluate the spot serum FSH levels on the first day of GnRH antagonist dose administration and the delta FSH levels between groups. Basal serum FSH levels differed significantly between (7[5.2-8.6], 5.7[4.6-7.2], 4.8[4.1-5.3] poor, suboptimal and normoresponders respectively; $p<0.001$). Median spot serum FSH level on the antagonist starting day was significantly lower in normoresponders than poor and suboptimal responders ($p=0.001$ and $p=0.025$). Delta serum FSH levels did not differ significantly between groups ($p=0.39$). Rate of response to COH was significantly higher for the normoresponder group compared to poor and suboptimal groups ($p<0.001$ and $p=0.019$). Delta serum FSH levels were positively correlated with the response to COH ($r=0.24$, $p=0.008$). Although Delta serum FSH percentage did not differ between groups, normoresponder patients had a better response to COH. In conclusion, poor responders are not positively affected by a high dose of FSH exposure due to the fact that poor responders have a limited number of antral follicles that have already been exposed to high levels of FSH.

Keywords: Serum FSH levels. Controlled ovarian hyperstimulation. IVF. ICSI. Ovarian reserve.

Yüksek Doz Başlangıç FSH ile Sağlanan Serum FSH Düzeyi Artışı Over Yanıtlarına Göre Farklılık Gösterir mi?

ÖZET

Çalışmanın amacı, antagonist kontrollü ovarian simülasyon (KOH) sikluslarında yüksek (300 IU) sabit rFSH dozu ile uyarılan ve farklı yanıtları (zayıf, suboptimal yanıt veya normal yanıt) olan hastalar arasında, antagonistin başlatıldığı gün serum FSH düzeyleri ve serum FSH düzeylerindeki simülasyon başlangıcına göre artışı retrospektif olarak değerlendirmektir. Çalışmaya toplam 122 kadın dahil edildi; bunların 51'i zayıf yanıt, 52'si suboptimal yanıt ve 19'u normal yanıt hastaları idi. Bazal serum FSH düzeyleri her üç grup arasında anlamlı farklı idi (7[5.2-8.6], 5.7[4.6-7.2], 4.8[4.1- 5,3] sırasıyla zayıf, suboptimal ve normal yanıt grupları; $p<0,001$). Antagonist başlangıç gününde medyan spot serum FSH seviyeleri, normal yanıt verenlerde zayıf ve suboptimal yanıt gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,001$ ve $p=0,025$). Antagonist başlangıç gününe kadar serum FSH düzeyindeki artış miktarı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,39$). Normal yanıt veren grupta, zayıf ve suboptimal yanıt gruplarıyla karşılaştırıldığında, KOH'a yanıt oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,019$). Antagonist başlangıç gününe kadar serum FSH düzeyindeki artış oranı, KOH yanıtı ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,24$, $p=0,008$). Sonuç olarak, serum FSH düzeyinde başlangıçtan itibaren artış oranı gruplar arasında farklılık göstermese de, normal yanıt veren hastaların KOH'a yanıt verme oranı daha yüksekti. Bu bulgular şunu desteklemektedir; zayıf yanıt verenler, daha yüksek başlangıç FSH seviyeleri nedeniyle zaten ilerlemiş olan küçük antral foliküllerden oluşan sınırlı bir havuza sahiptir ve daha yüksek FSH başlangıç dozlarından yararlanamayabilir.

Anahtar Kelimeler: Serum FSH düzeyleri. Kontrollü over stimülasyonu. IVF. ICSI. Over rezervi.

Date Received: May 12, 2024
Date Accepted: October 10, 2024

Dr. Işıl KASAPOĞLU
Bursa Uludag University Faculty of Medicine,
Department of Obstetrics and Gynaecology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0224 295 25 42
E-mail: kasapogluisil@hotmail.com

Authors' ORCID Information:
Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353
Gökten KUŞPINAR: 0000-0002-0338-8368
Berrin AVCI: 0000-0001-8135-5468
Berke MUSTAFA ORAL: 0000-0001-5362-0711
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344

The aim of controlled ovarian hyper-stimulation (COH) is to promote multifollicular growth by the use of gonadotropins. For this purpose, increased and sustained serum FSH concentrations during stimulation cycles exceed the physiologic threshold and consequently, achieving multifollicular growth^{1,2}.

While promoting multifollicular growth, the method to ensure an ideal response to controlled ovarian stimulation still remains a matter of debate. Although ovarian response to gonadotropins is not uniform among women, a recent study³ have emphasized that 8 to 15 oocytes per cycle are required to obtain optimal responses associated with live births, with little variations in GnRH antagonist cycles⁴. Both poor and hyper-responses are associated with higher cycle cancellation rates and are both undesirable treatment outcomes⁵. That's why the focus of treatment individualization has been mainly focused on FSH dose adjustment.

The essential therapeutic component leading to follicular growth is the follicular stimulating hormone (FSH)⁶ FSH dose individualization based on an ovarian reserve test could theoretically improve IVF/ICSI treatment outcome.

Correlations between FSH doses and follicular recruitment during COH cycles have been defined in the literature⁷. Although correlations between FSH dose and ovarian response have been studied in a number of studies, there are limited data evaluating the effects of serum FSH levels on ovarian response⁸. Correlation between FSH dose Administration and achieved serum FSH concentrations are not clear. The relationship between too high serum FSH concentrations above the physiological FSH threshold and the ovarian response is another unknown.

The aim of this study was therefore to assess whether serum delta FSH levels differ between poor, suboptimal and normal responders to a fixed daily dose of recombinant(rec) FSH dose in flexible antagonist cycles. FSH dose administration is kept as a constant by using a high (300 IU) but fixed rFSH dose for all patients. In addition, the increment rate in serum FSH levels and its correlation with ovarian response to COH will be a secondary outcome for this study.

The question we are trying to find an answer to is: 'Who would benefit from a higher starting FSH dose during a controlled ovarian hyperstimulation (COH) cycle, poor responders or normoresponders?'

Material and Method

This retrospective cohort study was approved by the research ethics committee of the local institutional review board of the University (2017-19/32). The participants were recruited from a Tertiary University

Hospital ART Center, between May 2017- January 2018.

Women aged < 39 years with BMI < 35 kg/m² and serum FSH <10 IU/L, E2 < 80 pg/ml on cycle day (CD) 2 who underwent GnRH flexible antagonist cycles and stimulated with a fixed high dose of 300 IU recombinant FSH (rFSH) were included.

Exclusion criteria were COH cycles cancelled before oocyte pick up, cycles with gonadotropin dose alteration, patients with hypogonadotropic gonadism, cycles lack data for serum samples on CD2 and on GnRH antagonist starting day and patients with >15 oocytes retrieved were excluded.

Stimulation protocol

The total number of antral follicles measured between 8-10 mm in diameter on both ovaries was recorded for each participant on the starting day of COH (CD2). Flexible GnRH antagonist protocol with recombinant FSH was used for COH in a daily dose of 300 IU. From stimulation day 5 and subsequently, follicular growth was assessed. When at least one follicle reached 14 mm in diameter, 0.25 mg/0.1ml ganirelix administered onward daily. When at least one follicle of ≥18 mm and 2 follicles of ≥17 mm in diameter were visualized, final oocyte maturation was induced by administering 250 micrograms/0.5 ml of rhCG s.c. Thirty-four / thirty-six hours later oocyte pick-up was performed.

Hormonal assay

Basal (cd2) FSH, estradiol(E2), LH and anti-Mullerian hormone (AMH) levels were analysed for all the participants. After starting COH, blood samples were taken on the GnRH antagonist starting day for serum FSH levels, E2 levels and also for serum progesterone and E2 on the day of hCG trigger.

COH response assessment

Patients with retrieved oocytes number less than 5 are defined as the poor response group, suboptimal response was defined as the retrieval of 5-9 oocytes and rest of the patients who had 10-15 oocytes retrieved formed the normoresponder group.

Outcome measure

Primary outcome is the serum FSH levels on the first day of GnRH antagonist dose administration and the delta FSH percentage level (which is calculated as; serum FSH level on the day of first GnRH antagonist dose administered – CD2 serum FSH level / CD2 serum FSH level x100 and expressed as a percentage) between the groups.

Secondary outcomes are correlations between serum delta FSH percentage and cycle outcomes (retrieved

Serum FSH Increment and COH Response

oocyte number and the rate of COH response, P and E2 levels on hCG trigger day). The rate of response to COH is calculated as; retrieved oocyte number / AFC x 100 and expressed as a percentage. The rate of response to COH should be evaluated as a clinical performance indicator as many parameters which had been evaluated as laboratory indicators in the Vienna consensus⁹.

Statistical analysis:

Study data were summarized using descriptive statistics values (median with %25-%75 percentile for categorical variables). Statistical analyses used the the Kruskal–Wallis (to compare more than two groups) and Mann–Whitney U (for comparison of ranks between two groups) non-parametric tests. For the correlations of categorical variables analyses, Spearman Rho test was performed. All the analyses were performed using the SPSS software package for Mac (Statistical Package for Social Sciences, version 23.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A two-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Of 122 women, 51 were categorized as poor responders, 52 had suboptimal response and 19 had normal response. Baseline characteristics for the 3 groups are shown in Table I.

Table I. Patient baseline characteristics

| | Poor Response (< 5 oocytes) (n=51) | Suboptimal Response ($4 < \text{oocytes} < 10$) (n=52) | Normal Response ($9 < \text{oocytes} < 16$) (n=19) | p value |
|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Age (year) | 35.0 (33.0-38.0) | 34.0 (32.0-37.0) | 34.0 (32.0-35.0) | 0.15 ^a |
| BMI (kg/m ²) | 26.0 (22.8-29.0) | 25.15 (22.0-28.5) | 27.0 (22.0-32.0) | 0.9 ^a |
| Duration of infertility (years) | 7.0 (4.0-11.0) ^x | 7.0 (4.0-11.0) ^x | 6.0 (4.0-11.0) ^x | 0.72 ^a |
| Diagnosis | | | | |
| Poor ovarian reserve (POR) | 43 (84.3%) | 38 (73.1%) | 9 (47.4%) | |
| Male Factor | 6 (11.8%) | 3 (5.8%) | 5 (26.3%) | |
| Unexplained | 2 (3.9%) | 6 (11.5%) | 4 (21.05%) | |
| PCOS | - | 2 (3.8%) | 1 (5.3%) | |
| Endometriosis | - | 3 (5.8%) | - | |
| Baseline AMH | 0.76 (0.26-1.4) ^x | 1.26 (0.75-2.0) ^y | 2.38 (1.1-3.1) ^z | <0.001^a |
| AFC | 4.0 (3.0-7.0) ^x | 7.0 (4.0-9.0) ^y | 8.0 (5.0-12.0) ^{y,z} | <0.001^a |

Data are given as Median (%25-%75 percentile)

^aThe Kruskal–Wallis test (for comparison more than two groups)

^{x,y,z} The different letters show statistically significance (The Mann–Whitney U test for comparison of ranks between two groups)

A significant difference was found in serum AMH levels ($\mu\text{g/L}$), this was due to the difference between suboptimal response group and poor response group (1.26 [0.75-2.0] versus 0.76 [0.26-1.4] respectively ; $p = 0.005$) and suboptimal versus normal response group (1.26 [0.75-2.0] versus 2.38 [1.1-3.1] respectively, $p = 0.007$). A significant difference was also found between groups for AFC. Poor responders had significantly lower AFC compared to suboptimal and normal response groups ($P < 0.001$ and $p < 0.001$) (Table I).

Controlled ovarian stimulation (COH) characteristics and serum level results for hormone parameters are shown in Table II.

Table II. Controlled ovarian stimulation (COH) characteristics and serum level results for hormone parameters

| | Poor Response (< 4 oocytes) (n=51) | Suboptimal Response ($4 < \text{oocytes} < 9$) (n=52) | Normal Response ($10 < \text{oocytes} < 15$) (n=19) | p value |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Baseline FSH | 7.0 (5.2-8.6) ^x | 5.7 (4.6-7.2) ^y | 4.8 ^x (4.1-5.3) ^z | <0.001^a |
| Baseline LH | 3.4 (1.8-3.4) | 3.45 (1.5-3.5) | 2.6 (1.2-2.6) | 0.09 ^a |
| Baseline E ₂ | 47.0 (35.0-59.0) | 43.0 (34.0-55.0) | 47.0 (35.0-56.0) | 0.85 ^a |
| Day of first antagonist | 8.0 (6.0-9.0) | 7.0 (6.0-8.0) | 8.0 (6.0-9.0) | 0.8 ^a |
| Antagonist day E ₂ | 227.0 (123.0-356.0) ^x | 379.5 (180.0-710.0) ^y | 399.5 (320.0-1030.0) ^y | <0.001^a |
| Antagonist day FSH | 18.0 (14.8-21.0) ^x | 16.8 (13.6-20.1) ^x | 14.5 (11.6-16.8) ^y | 0.004^a |
| Gonadotropin dose till to antagonist day | 2100.0 (1800.0-2400.0) | 1800.0 (1500.0-2100.0) | 2100.0 (1800.0-2400.0) | 0.63 ^a |
| Total Gonadotropin dose | 3000.0 (2400.0-3450.0) | 3000.0 (2700.0-3300.0) | 3300.0 (3000.0-3600.0) | 0.24 ^a |
| hCG days | 11.0 (8.0-11.0) | 11.0 (8.0-11.0) | 11.0 (9.0-11.0) | 0.91 ^a |
| hCG day P ₄ | 0.3 (0.2-0.6) ^x | 0.5 (0.3-0.8) ^y | 0.6 (0.3-0.9) ^y | 0.002^a |
| hCG day E ₂ | 507.0 (292.0-892.0) ^x | 980.0 ^x (761.0-1783.0) ^y | 1483.0 (937.0-2471.0) ^z | <0.001^a |
| Rate of increment in serum FSH levels(%) | 147.0 ^x | 188.0 ^x | 190.0 ^x | 0.39 ^a |
| Retrieved total oocyte number | 3(2-4) ^x | 7(6-8) ^y | 11(10-13) ^z | <0.001^a |
| COH success (Oocyte/AFC x100) (%) | 57.14% ^x | 100.0% ^y | 144.4% ^z | <0.001^a |

Data are given as Median (%25-%75 percentile)

^aThe Kruskal–Wallis test (for comparison more than two groups)

^{x,y,z} The different letters show statistically significance (The Mann–Whitney U test for comparison of ranks between two groups)

P values were found as $p = 0.85$ and $p = 0.09$, respectively for baseline serum estradiol and LH levels between the groups. Baseline (cd 2) serum FSH levels (IU/L) differed significantly between all three groups (7[5.2-8.6] versus 5.7[4.6-7.2] versus 4.8[4.1-

5.3], in poor, suboptimal and normal response groups respectively; $p < 0.001$) (Table II). No significant differences were found for the starting day of GnRH antagonist ($p = 0.8$). Also rFSH doses used up to antagonist starting day and total used rFSH doses were not different between the groups ($p = 0.63$ and $p = 0.24$, respectively).

Median serum FSH level on the antagonist starting day was significantly lower in the normoresponders compared to poor and suboptimal response groups ($p = 0.001$ and $p = 0.025$). For normoresponder, poor and suboptimal groups the median FSH levels were 14.5 IU/L (11.6-16.8), 18 IU/L (14.8-21) and 16.8 IU/L (13.6-20.1), respectively ($p = 0.004$). The rate of increase in serum FSH levels (delta FSH percentage) until the antagonist starting day was not significantly different between groups ($p = 0.39$) (Table II).

As expected, retrieved total oocyte numbers were higher for the normoresponder group compared to poor and suboptimal response groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). The median rate of response to COH was significantly higher for the normoresponder group compared to poor and suboptimal groups ($p < 0.001$ and $p = 0.019$) (Table II).

Rate of increase in serum FSH levels (delta FSH percentage) did not show correlation with initial serum AMH levels overall ($r = 0.036$, $p = 0.69$). The increase rate in serum FSH levels until the antagonist starting day was positively correlated with the response to COH ($r = 0.24$, $p = 0.008$) (Figure 1).

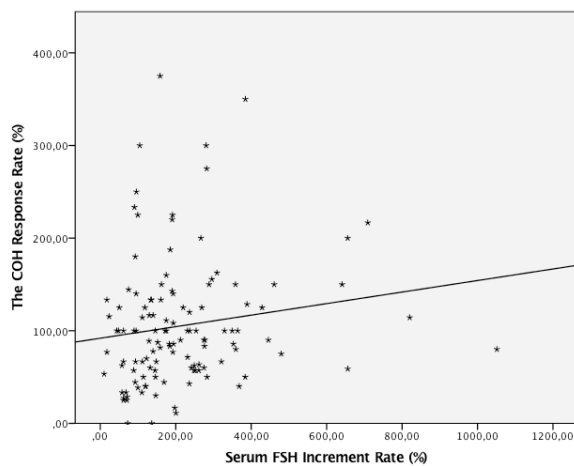


Figure 1.

Scatter plot COH response and Serum FSH Increment Rate. Correlation $r = 0.24$, $p = 0.008$, $r^2 = 0.022$.

Delta serum FSH percentage was also positively correlated with serum progesterone and estradiol levels on the day of hCG administration (respectively; $r = 0.21$, $p = 0.021$ and $r = 0.21$, $p = 0.022$).

Discussion and Conclusion

In our study, we found out that spot serum FSH concentrations measured on the GnRH antagonist starting day with a fixed high dose of rFSH, were significantly lower in the group of women with normal response to stimulation. Based on the total number of oocytes retrieved following stimulation, actual ovarian reserve appears to be a more important determinant rather than serum FSH concentrations.

There are limited studies investigating serum FSH concentrations during COH cycles. A study conducted with women who were supposed to have a normal ovarian reserve stimulated with different doses of rFSH, reported a significantly higher serum FSH concentrations with higher doses of gonadotropins⁸. However, there was no difference between groups regarding the numbers of mature oocytes and embryos achieved. In our study women with different ovarian response whom received a fixed, high dose of rFSH, poor and suboptimal responders showed higher serum FSH concentrations when compared to normoresponders. In another recent study, although serum FSH concentrations were similar on the trigger day among poor responders and normal responders who received gonadotropins at the same dose (150 IU), significantly lower number of oocytes were retrieved among poor responders. This could indicate that the serum FSH concentration is not the primary contributing factor for yield oocyte number¹⁰.

In our study, serum FSH concentrations were measured during the first phase of the cycle – follicular phase, before the administration of antagonists, unlike previous studies. The practical rationale is that endogenous serum FSH levels might be suppressed by the antagonist. Therefore, serum FSH monitoring is warranted during early phases, and can be useful in determination of COH response or determination of the doses to be administered. In a previous study, gonadotropin dose adjustment has been done in order to prevent poor responses. However, no improvements were observed in cycle cancellation rates and in the number of oocytes recruited¹¹. Therefore, adjustment during the late periods of the cycle may not bring the desired benefits.

A recent study investigated associations between serum FSH concentrations in the predetermined 7th day of the cycle and COH outcomes, in a patient subgroup who received various rFSH doses (dose range: 200-300 IU); serum FSH concentrations above the cut-off value of 22 IU were found to be associated with poor response¹². Additionally, this study underlined a negative correlation between serum FSH levels and the numbers of recruited oocytes and

Serum FSH Increment and COH Response

embryos. However, delta serum FSH levels were not evaluated in none of the studies mentioned above.

Studies on pharmacokinetics of exogenous FSH demonstrated that serum FSH levels were determined not only by the doses administered but also by the body weight¹³. In our study, no significant intergroup differences were observed in BMI scores.

In tailored dose studies, using <11 AFC as cut-off to predict poor responders, particularly the counts of antral follicles 2 to 10 mm in diameter, were assessed by FSH doses of 150, 225 and 450 IU per day, and the administration of FSH at higher doses, for poor responders, dose increments did not provide any benefit for live birth Rate and were found to be associated with unnecessarily increased treatment costs¹⁴. The cut-off value of <11 is chosen in this study for AFC to predict poor responders which is significantly higher than our cut-off value. Considering higher rates of FSH receptor binding in patients with good ovarian reserves and adequate AFC, it is inevitable to wonder whether some dose increments could improve parameters of response to COH in those patients with better ovarian reserve rather than poor responders? We could not know the percentage of antral follicles which will respond to COH cycles.

As Vienna consensus aimed to create laboratory performance indicators for COH results, COH response rates have not been evaluated clinically⁹. To evaluate COH response success rates between groups, we calculated the ratio of retrieved total oocytes to AFC as percentage. Although there is a similar rate of increment for the serum FSH levels between the groups, COH response rate was higher for the normoresponder group in our study population. However randomized, controlled studies are needed to provide a definitive response to this question.

A comparative study of higher doses including 450 IU and 600 IU in patients with low ovarian reserve did not demonstrate any benefits associated with dose increments¹⁵. A more recent meta-analysis emphasized that it was impossible to suggest that dose increments were beneficial in poor responders, due to heterogeneity and different cut-off values used in those studies¹⁶.

In our study, significant differences were observed between 3 groups for the baseline FSH concentrations. All of the studies performed with serum FSH levels up to date, evaluated spot serum FSH levels, but as serum FSH levels could be dependent on initial values, we also evaluated the delta serum FSH percentage levels. In our study, the rate of increment in serum FSH levels was found significantly correlated with COH response parameters.

In spite of similar delta serum FSH percentages observed between different groups, a better COH

cycle success is achieved in normoresponder group (144.4%). This could be explained with the presence of FSH sensitive secondary or small antral follicles (2-5 mm) that could not be counted during the initial ultrasonography¹⁷. Due to higher initial baseline FSH levels within the poor responders, small antral follicles (2-5 mm) which have been already advanced to antral follicles (8-10 mm) would not respond to recombinant FSH. These findings also support that normoresponders with normal ovarian reserve and secondary follicles or small antral follicles, could benefit from a higher starting FSH dose.

Additionally, several limitations should be mentioned. Compared to the poor and suboptimal responders, the sample size of the normoresponders was too small to be discussed. Also, exclusion of cancelled cycles and inclusion of only flexible antagonist cycles could be additional limitations.

In general, the results of this study show that similar rate of increase in serum FSH levels between different COH response patients support that actual ovarian reserve appears to be a more important determinant rather than serum FSH concentrations, as a parameter of response to COH cycles. Limited studies have been conducted to assess serum FSH concentrations and COH cycle outcomes to date and in this study, our results demonstrated higher spot serum FSH levels and excessive amounts of circulating FSH would not reflect an appropriate direct relationship between COH response and FSH levels. Since our study is a retrospective study, unrecognized biases should be considered. These issues should be studied in a larger trial with poor responders and a true dose comparison design.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee

Approval Date: 11.12.2017

Decision No: 2017-19/32

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: G.U., I.K.; Data collection and processing: I.K., K.A., B.A.; Analysis and interpretation of data: I.K., G.K., C.C.; Writing of significant parts of the article: I.K., K.A., G.U.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: Duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1292–98.
2. Fauser BC, Van Heusden A. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997;28: 71–106.

3. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: An analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26: 1768–74.
4. Hamdine O, Eijkemans MJ, Lentjes EW, et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2015;30: 170–8.
5. Zhen XM, Qiao J, Li R, Wang LN, et al. The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25: 17–22.
6. Shoham Z, Mannaerts B, Insler V, et al. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 1993; 59:738–42.
7. Mannaerts BMJL, Rombout F, Out HJ, et al. Clinical profiling of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon): Relationship between serum FSH and efficacy. *Hum. Reprod. Update.* 1996; 2:153–61.
8. Out HJ, Rutherford A, Fleming R, et al. A randomized, double-blind, multicentre clinical trial comparing starting doses of 150 and 200 IU of recombinant FSH in women treated with the GnRH antagonist ganirelix for assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2004;19: 90–5.
9. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine et al. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Hum Reprod Open.* 2017;(2):1–17.
10. Oudshoorn SC, Van Tilborg TC, Hamdine O, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: What does serum FSH say? *Hum Reprod.* 2017;32(8): 1701-9.
11. Van Hooff MHA, Alberda AT, Huisman GJ, et al. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: A randomized study. *Hum Reprod.* 1993;8:369–73.
12. Bentov Y, Burstein E, Firestone C, et al. Can cycle day 7 FSH concentration during controlled ovarian stimulation be used to guide FSH dosing for in vitro fertilization? *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 22: 11-2.
13. Mannaerts BMJL, Rombout F, Out HJ, et al. Clinical profiling of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon): Relationship between serum FSH and efficacy. *Hum. Reprod. Update.* 1996; 2:153–61.
14. Van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017; 32(12): 2506-14.
15. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch I-J, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2015; 104(6):1419-25.
16. Van Tilborg TC, Broekmans FJM, Dölleman M, et al. Individualized follicle-stimulating hormone dosing and in vitro fertilization outcome in agonist downregulated cycles: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;32(12): 2496–505.
17. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, et al. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(1):12–9.

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors (CB1 and CB2) in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Relationship with Metabolic Syndrome*

Ayça EROĞLU HAKTANIR¹, Fatma ÖZ ATALAY², Talat AYYILDIZ³,
Şaduman BALABAN ADIM², Enver DOLAR⁴

¹ Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Kocaeli, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Türkiye.

³ Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Samsun, Türkiye.

⁴ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

The pathogenetic pathways in the progression from steatosis to NASH have not yet been fully elucidated. Recent studies reported that the endocannabinoid system has a role in a variety of steps during chronic liver disease. Endocannabinoids are endogenous lipid mediators with a mechanism of action through activating cannabinoid receptor 1 (CB1) and cannabinoid receptor 2 (CB2). Stimulation of the CB1 receptors increases hepatic fatty acid synthesis. Expression of CB2 receptors in fatty liver may be indicative of their association with metabolic syndrome. The fact that the endocannabinoid system activates various metabolic functions in peripheral tissues suggests that this system may play a role in the treatment of various diseases. In this study, we examined whether metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are associated with expression of cannabinoid receptors. Fifty-four individuals with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and 17 with steatosis based on pathology reports of liver biopsies were included in the patient group. Forty individuals whose liver tissue samples revealed hemangioma, focal nodules and/or simple cyst, and liver areas and liver tissues that were normal in pathology reports were selected as the control group. The association between cannabinoid receptor-1 (CB-1R) and -2 (CB-2R) expression, determined immunohistochemically, and metabolic syndrome criteria and NAS score were determined. A comparison of control ($n = 40$), steatosis ($n = 17$) and NASH groups ($n = 54$) revealed a significant difference in CB-2R expression between patients with steatosis and patients with NASH. The expression of CB-2 receptor in the steatosis group was statistically significantly higher than in the NASH group ($p = 0.017$). But showed no significant difference in CB-2R expression between NAFLD and control groups ($p = 0.924$). In our study, it was determined that Cannabinoid receptors-2 (CB-2Rs) were expressed in the liver cells of all patients and the control groups. In addition, the expression of these receptors was found to be associated with various parameters such as arterial hypertension, obesity, hyperlipidemia and lobular inflammation.

Keywords: NAFLD. CB-2 receptors. Metabolic syndrome.

Non-Alkolik Steatohepatitli Hastalarda Hepatik Endokannabinoid Reseptör CB1 ve CB2 ekspresyonu ve Metabolik Sendromla İlişkisi

ÖZET

Steatozdan NASH'a progresyona sebep olan patojenik metabolik yollar tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Son dönemdeki çalışmalarda endokannabinoid sistemin kronik karaciğer hastalığı sürecinde pek çok basamakta rol oynayabileceği belirtilmiştir. Endokannabinoidler canlılarda, Cannabinoid reseptör 1 (CB1) ve Cannabinoid reseptör 2'yi (CB2) aktive ederek etkinliklerini gösteren endojen lipid mediyatörlerdir. Endokannabinoid sistemin kronik karaciğer hastalığı sürecinde pek çok basamakta rol oynayabileceği belirtilmiştir. CB1 reseptörlerinin uyarılması hepatic yağ asidi sentezini arttırdığı ve yağlı karaciğerde CB2 reseptörlerinin eksprese olduğunun gösterilmesi bu reseptörlerin metabolik sendromla ilişkili olabileceğinin göstergesi olabilir. Endokannabinoid sistemin periferik dokularda çeşitli metabolik fonksiyonları aktive etmesi, bu sistemin çeşitli hastalıkların tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda metabolik sendrom ve Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla cannabinoid reseptörlerinin ekspresyonu arasında ilişki olup olmadığı belirlenmiştir. Karaciğer biyopsilerinin patolojisi raporu NASH olan 54; Steatoz olan 17 kişi hasta grubuna dahil edildi. Karaciğer doku örneklerinde hemanjiom, fokal nodüller hiperplazi, basit kist saptananların patoloji preparatlarındaki normal karaciğer alanları ve normal karaciğer dokusu olarak raporlanan 40 kişi kontrol grubu olarak seçildi. İmmunohistokiyasal olarak CB1 ve CB2 Reseptörleri ile boyanma olup olmadığı, boyanmanın metabolik sendrom kriterleri ve NAS skoru ile olan ilişkisi belirlendi. Kontrol ($n=40$), Steatoz ($n=17$) ve NASH grubu ($n=54$) CB2-R ekspresyonu açısından karşılaştırıldıklarında, Steatozlu hastalar ve NASH'li hastaların CB2-R ekspresyonu aralarında anlamlı farklılık saptandı. Steatoz grubunda CB-2 reseptörünün ekspresyonu, NASH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p= 0.017$). Fakat NAYKH ve kontrol grubundaki hastaların CB2-R ekspresyonu yüzdeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında CB2-R ekspresyonu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p= 0.924$). Çalışmamızda Kannabinoid reseptörleri-2'nin (CB-2R'ler), tüm hastaların ve kontrol grubunun karaciğer hücrelerinde eksprese edildiği belirlenmiştir. Ayrıca bu reseptörlerin ekspresyonu, arteriyel hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi ve lobüler inflamasyon gibi çeşitli parametrelerle de ilişkili saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: NAYKH; CB-2 reseptörleri. Metabolik sendrom.

Date Received: August 27, 2024

Date Accepted: October 23, 2024

* Presented as an oral presentation at the "24th Annual Conference" (March 2015, Istanbul).

Dr. Ayça EROĞLU HAKTANIR
Kocaeli University Faculty of Medicine,
Department of Gastroenterology,
Kocaeli, Türkiye.
Phone: 0536 349 85 23
E-mail: draycaaycaeroglu@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Ayça EROĞLU HAKTANIR: 0000-0002-6174-0817
Fatma ÖZ ATALAY: 0000-0002-7188-6115
Talat AYYILDIZ: 0000-0003-1075-7499
Saduman BALABAN ADIM: 0000-0002-5039-164X
Mahmut Enver DOLAR: 0000-0001-8944-2793

The prevalence of metabolic syndrome is high, and this large population of metabolic syndrome patients is at risk for developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)¹. Endocannabinoids are endogenous lipid mediators that function through activation of cannabinoid receptor 1 (CB-1R) and cannabinoid receptor 2 (CB2-R)²⁻⁵. Recent studies have indicated that the endocannabinoid system (ECS) is involved in a variety of steps in the path leading to chronic liver disease, including inflammation, regeneration and fibrogenesis of the liver and associated with a lower insulin resistance risk⁵⁻⁸. ECS regulates energy intake through central and peripheral metabolic pathways. Activation of ECS leads to increased food intake and affect lipolysis and glucose metabolism⁹. ECS affects homeostatic pathways through modification of anorexigenic (such as leptin) and orexigenic hormones (such as ghrelin). There is a decrease in the inhibition of endocannabinoid levels of obese individuals which causes insulin resistance^{10,11}. Therefore, inhibition of endocannabinoids may be effective for reducing the prevalence of the metabolic syndrome^{2,4,10-12}.

As shown in the studies of animal models, activation of CB-1R in hepatocytes causes hepatic steatosis by increasing de novo fatty acid synthesis and expression of lipogenic enzymes, conversely was showed on CB-1 knockout mice that the hepatic steatosis did not develop despite the high-fat diet¹².

Rimonabant (SR141716) is a selective CB-1R antagonist, with an affinity to centrally acting CB-1R. In a human study to determine the role of CB-1R in NAFLD development, liver fat content was measured in patients who were using rimonabant by magnetic resonance spectroscopy¹³. In obese individuals, rimonabant has been shown to reduce liver fat and to cause loss of weight in humans^{13,14}. However, there were negative side effects of rimonabant including impairment of cognition, motor functions and a

predisposition to psychoses, depression. As a result, Rimonabant was withdrawn from the markets to avoid side effects, researchers evaluated peripherally restricted CB-1 antagonists. Dronabinol, a synthetic tetrahydrocannabinol (THC), is a CB-1R and CB-2R agonist, increases body mass index probably through appetite stimulation¹⁵. Compared with rimonabant, the second generation reverse agonist / antagonist of CB-1R, TM-38837, reduced CNS penetration with peripheral selectivity¹⁵.

It was shown that CB-2R antagonist and cannabis inhibit cytokines and increase anti-inflammatory action, prevent fibrosis progression and NAFLD^{3,5,6,16}. Namacizumab (RI-018) is a first in class functional antagonist of CB-1R, and currently evaluated in treatment of NASH, liver fibrosis, metabolic disease¹⁷.

CB-2 agonist stimulation causes conversion of white adipose tissue (WAT) to brown, which stimulates thermogenesis, resulting in calorie expenditure during rest and exercise¹⁰. CB-2 antagonists affects energy homeostasis by increasing food intake¹⁰. The role of CB-2 in NAFLD and its relationship with CB-1 are not fully understood. Da Gottardi et al have shown that on human hepatocytes incubated with oleic acid, addition of CB-1 and CB-2 agonists increased the steatosis¹⁸. Furthermore, CB-2 agonists increased CB-1 expression, steatosis occurred in hepatocytes result of lipid accumulation.

A significant increase in both CB-1 and CB-2 expression was detected in liver biopsies from patients with acute and chronic liver damage, correlating with the stage of inflammation^{3,14,19}. There are contradictory data in studies on animal models that cannabis contributes to fibrosis or preserving from fibrosis^{16,20}. More research is required on this issue. It was shown that CB-1 was expressed in activated hepatic stellate cells (HSCs)⁷.

There are conflicting data on how cannabis and its derivatives affect fibrogenesis in patients with chronic liver disease in animal models studies, which is why further research is needed on this subject.

In this study, we determined the expression of CB-2R and CB-1R as immunohistochemically in the patients who have non-alcoholic fatty liver disease and in the people who have normal liver and we investigated the association between these receptors and obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, hepatic steatosis, steatohepatitis, insulin resistance hyperlipidemia, and other biochemical parameters.

Material and Method

Study Design and Case Selection

Fifty-four individuals with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and 17 with steatosis based on

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors

pathology reports of liver biopsies in the School of Medicine, Uludag University, were included in the patient group. Pathology reports of patients who underwent liver partial resection or wedge biopsy by detecting a solitary lesion in the imaging performed for any reason in the liver were scanned from electronic files. Forty individuals whose liver tissue samples revealed hemangioma ($n = 21$), focal nodules ($n = 3$), simple cyst ($n = 4$), or normal livers/liver areas ($n = 12$) in pathological preparations were chosen as the control group. Signed informed consents were taken from the subjects and their height, weight, circumferences of waist and hips and systolic and diastolic blood pressures were measured. Individuals with a BMI (body mass index) between 18.-25 kg/m² were considered normal weight, with a BMI between 25-29.5 kg/m² overweight and with a BMI ≥ 30 kg/m² obese. Anthropometric measurements and routine biochemical examinations of the control group were achieved through retrospective scanning of electronic and archived medical records. Hepatic steatosis was graded on a score of 1 to 3 as follows: Grade 1, mild; Grade 2, moderate; Grade 3, severe. Metabolic syndrome (MS) was diagnosed based on NCEP-ATP III criteria. MS was diagnosed if three or more of these factors were present²¹. Exclusion criteria were less than 18 years of age, daily alcohol use (females, >20 g/day; males, >30 g/day), presence of acute or chronic viral hepatitis in serological and pathological examinations, positive serological results for autoimmune hepatitis or biliary cirrhosis, presence of inflammatory bowel disease, presence of hereditary metabolic disease, presence of acute or chronic diseases, continuous drug use, and pregnancy. Insulin resistance was defined as a Homeostasis Model Assessment (HOMA) index ≥ 2.5 .

Ethical considerations

Methods and principles of the present study were approved by Ethics Committee of Uludag University School of Medicine (Decision number: 2010-2/14).

Immunohistochemical Analysis

Pathological samples from patients with NAFLD ($n = 71$) and pathological samples from control group individuals ($n = 40$) were selected from the pathology archive and stained immunohistochemically with antibodies against CB-1R and CB-2R using suitable techniques. NASH was scored based on the criteria of The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network (Network scoring system)²². Non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS); It consisted of the sum of steatosis, lobular inflammation and hepatocyte ballooning scores, and the total score was between 0-8. Steatosis, lobular inflammation, and ballooning degeneration were scored histologically and assigned a grade of 0-3 and a stage of 0-4 (fibrosis = stage). A NASH activity score (NAS) ≥ 5 was

regarded as NASH, NAS = 3-4 as borderline, and NAS < 3 as no NASH. Patients were divided into two groups: a NASH group, with NAS ≥ 5 ($n = 54$), and a Steatosis group, with NAS ≤ 4 ($n = 17$). Steatosis and NASH groups together composed NAFLD group ($n=71$).

Hematoxylin/eosin staining for histological evaluation of paraffin-embedded liver sections (3-4 micrometer) was performed using standard methods. Paraffin-embedded liver sections were deparaffinized and rehydrated, incubated in hydrogen peroxide than washed in PBS buffer. Super block was applied, and samples were incubated for 5 minutes to block nonspecific background staining. The samples were treated for 1 hour with anti-CB-1R (ab23703, 200 μ g at 0.4 mg/ml; Abcam, Cambridge, England) and rabbit polyclonal anti-CB-2R (1:100; Abcam, Cambridge, England) antibodies. After washing, Anti-polyvalent and Histostain-Plus were sequentially applied, and samples were incubated for 10 minutes. Diaminobenzidine (DAB) was applied to the tissue as a chromogen. Staining was assessed under a light microscope, with intense and homogenous brown staining of hepatocyte nuclei considered to indicate positive antibody staining. The percentages of hepatocytes with nuclear or cytoplasmic staining were calculated by examining specimens under high magnification.

Statistical analysis

Statistical analyses of the data were performed using the SPSS13.0 statistical software package. The Shapiro-Wilk test was used to investigate whether the data were normally distributed. For non-normally distributed data, the Mann-Whitney U test was used for comparisons between two groups, whereas the Kruskal Wallis test was used for comparisons among more than two groups. Descriptive statistical data were expressed as median (minimum - maximum) for continuous variables. Categorical variables were expressed as frequency and percentages and were analyzed using Pearson Chi-square test and Fisher's exact Chi-square test. Correlations between variables were investigated using Pearson correlation and Spearman correlation coefficients. Differences with a p -value < 0.05 were considered significant.

Results

Pathological findings review of the liver biopsies of the patients revealed that the most common type of histological steatosis in steatosis group was grade 1 steatosis with 64.7% ($n = 11$) while grade 2 steatosis was the most common type in NASH and NAFLD groups with 53.7% and 45% ($n = 32$), respectively. No grade 3 lobular inflammation was detected in our patients with steatosis, whereas lobular inflammation

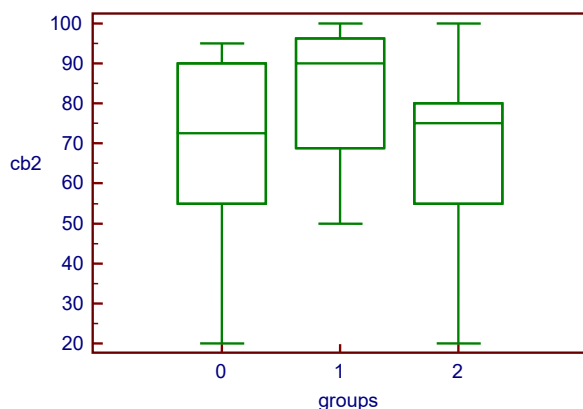
and ballooning were present in all patients in NASH. An analysis of the distribution of patients in the steatosis group according to NAS score showed that the highest percentage of patients (58.8%) had a score of 4; 33.3% ($n = 18$) of patients had a score of 5, 33.3% ($n = 18$) had a score of 6, 31.5% ($n = 17$) had a score of 7, and 1.9% ($n = 1$) had a score of 8. No correlation was detected between CB-2R expression percentages of patients and NAS score in both steatosis group and NASH group (respectively, $p = 0.941$ and $p = 0.889$).

A comparison of CB-2R expression among control ($n = 40$), steatosis ($n = 17$), and NASH groups ($n = 54$) revealed a significant difference in CB-2R expression between patients with steatosis and patients with NASH. The expression of CB-2 receptor in the steatosis group was statistically significantly higher than in the NASH group ($p = 0.017$) [Table I and Figure 1]. However, showed no significant difference in CB-2R expression between patients in NAFLD and control groups ($p = 0.924$).

Table I. Percentage of cells immunohistochemically stained with anti-CB-2R antibodies

| | % CB-2R expression Median (min -max) | p -value | Inter-group significance (p values) |
|---------------------------|-----------------------------------------|------------|-------------------------------------------|
| Control ($n = 40$) | 72.5 (20-95) | 0.043 | Control-Steatosis 0.084 |
| Steatosis ($n = 17$) | 90 (50-100) | | Control-NASH 0.243 |
| NASH ($n = 54$) | 75 (20-100) | | Steatosis-NASH 0.017 |

Min, minimum; max, maximum; n, number of patients.



(0: Control, 1: Steatosis, 2: NASH groups)

Figure 1:

Box plot of patients' immunohistochemical staining percentages of cell nuclei with CB-2R antibodies

The percentages of immunohistochemically stained hepatocyte nuclei and correlations between histopathological findings and CB-2R expression are shown in Tables I, II and III. The percentages of hepatocytes with nuclear or cytoplasmic staining are shown in Figure 2.

Table II. Correlation between CB-2R expression and pathological findings in the NAFLD group ($n = 71$)

| | R | p -value |
|------------------------|--------|------------|
| Histological steatosis | -0.182 | 0.129 |
| Lobular inflammation | -0.243 | 0.041 |
| Ballooning | -0.055 | 0.648 |
| Portal inflammation | -0.075 | 0.533 |
| Fibrosis stage | -0.041 | 0.732 |

Table III. Correlation between histopathological findings and CB-2R expression

| | Steatosis | | NASH | |
|------------------------|-----------|------------|--------|------------|
| | R | p -value | r | p -value |
| Histological steatosis | 0.202 | 0.438 | -0.067 | 0.632 |
| Lobular inflammation | -0.171 | 0.512 | -0.083 | 0.550 |
| Ballooning | -0.055 | 0.835 | 0.127 | 0.359 |
| Portal inflammation | -0.226 | 0.383 | -0.056 | 0.687 |
| Fibrosis stage | -0.093 | 0.723 | -0.070 | 0.613 |
| NAS score | 0.020 | 0.941 | 0.019 | 0.889 |

Detailed demographic, clinical and laboratory findings relating to Steatosis, NASH and Control groups are shown in Table IV. CB-2R expression in patients with hyperlipidemia was significantly different between steatosis and NASH groups ($p = 0.019$, Table V). In the assessment of all the patients with steatosis and NASH (NAFLD group), 40.84% ($n = 29$) of the patients had hyperlipidemia while 57.74% ($n = 41$) did not. No significant difference was detected between CB-2R expressions of patients with and without hyperlipidemia in NAFLD group ($p = 0.650$).

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors

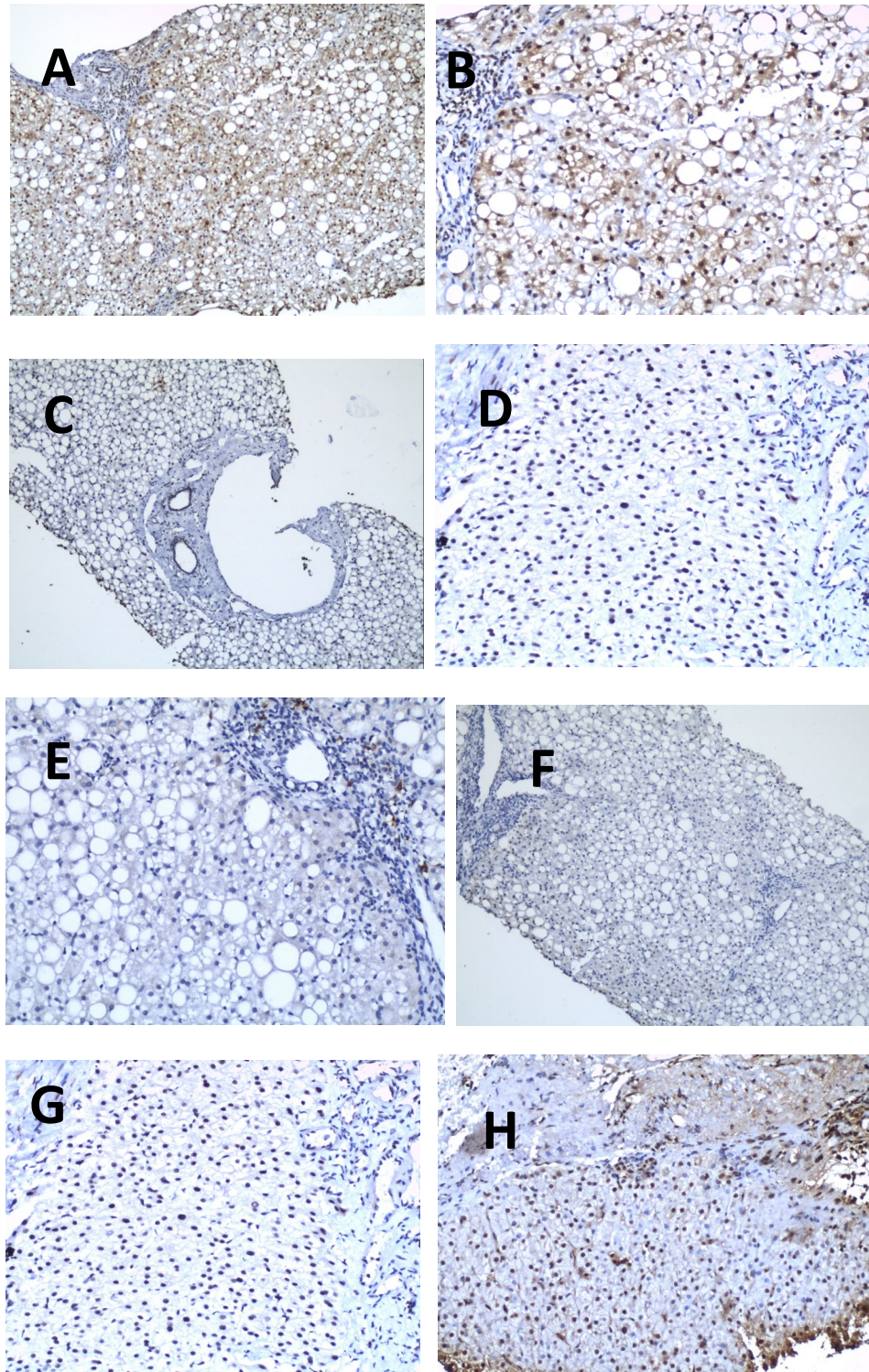


Figure 2.
The percentages of hepatocytes with nuclear or cytoplasmic staining

A-B: Hepatocytes showing 90% nuclear and cytoplasmic staining for CB-2R (NAS score, 6) Original magnification: $\times 100$ (A) or $\times 200$ (B).

C-D: Hepatocytes and bile ducts in portal area showing 50% nuclear staining for CB-2R (NAS score, 7) Original magnification: $\times 100$ (C) or $\times 200$ (D).

E: Negative staining for CB-1R in hepatocytes and positive staining for CB-1R in lymphocytes in portal area (NAS score, 6). Original magnification: $\times 200$.

F: Negative staining for CB-1R in hepatocytes. Original magnification: $\times 100$.

Table IV. Demographic, clinical and laboratory findings

| Variables | Steatosis (n=17) | NASH (n=54) | Control (n=40) | p- value | Inter-group significance | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| | Median (min-max) | Median (min-max) | Median (min-max) | | | | |
| AST (IU/L) | 53.0 (25.0-159.0) | 56.0 (20.0-181.0) | 20.5 (7.0-58.0) | <0.001 | c-s <0.001 | c-n 0.001 | s-n 0.731 |
| ALT (IU/L) | 78.0 (14.0-296.0) | 98.0 (30.0-271.0) | 17.0 (7.0-82.0) | <0.001 | c-s <0.001 | c-n 0.001 | s-n 0.345 |
| ALP (IU/L) | 74.0 (47.0-175.0) | 85.5 (47.0-625.0) | 66.5 (30.0-323.0) | 0.007 | c-s 0.365 | c-n 0.002 | s-n 0.159 |
| GGT (IU/L) | 58.0 (16.0-100.0) | 68.5 (21.0-559.0) | 46.0 (12.0-168.0) | 0.002 | c-s 0.188 | c-n 0.001 | s-n 0.138 |
| T.bilirubin (mg/dL) | 0.59 (0.22-1.34) | 0.64 (0.27-2.9) | 0.735 (0.16-2.38) | 0.800 | | | |
| D.bilirubin (mg/dL) | 0.25 (0.1-0.9) | 0.260 (0.01-0.94) | 0.355 (0.07-1.0) | 0.181 | | | |
| Albumin (g/dL) | 4.8 (3.6-5.58) | 4.5 (2.3-5.6) | 4.2 (2.8-5.1) | 0.041 | c-s 0.032 | c-n 0.036 | s-n 0.521 |
| Triglyceride (mg/dL) | 144.0 (50.0-503.0) | 191.0 (49.0-553.0) | 105.0 (37.0-641.0) | <0.001 | c-s 0.003 | c-n 0.001 | s-n 0.544 |
| HDL-C (mg/dL) | 42.0 (27.0-65.0) | 42.0 (26.0-62.0) | 49.5 (14.8-86.0) | 0.006 | c-s 0.114 | c-n 0.001 | s-n 0.450 |
| LDL-C (mg/dL) | 110.0 (84.0-220.0) | 150.5 (72.0-242.0) | 99.5 (65.0-186.0) | <0.001 | c-s 0.05 | c-n 0.001 | s-n 0.006 |
| FBG (mg/dL) | 103.0 (85.0-316.0) | 100.0 (66.0-287.0) | 99.0 (96.0-100.0) | <0.001 | c-s 0.001 | c-n 0.001 | s-n 0.941 |
| Insulin (μ IU/mL) | 18.6 (7.6-10.8) | 14.8 (0.3-78.6) | - | 0.655 | | | |
| Diabetes (%) | 41.2 | 37.0 | - | <0.001 | c-s 0.001 | c-n 0.001 | s-n 0.759 |
| Hypertension (%) | 29.4 | 33.3 | 25.0 | 0.682 | | | |
| Hyperlipidemia (%) | 35.3 | 42.6 | 2.5 | <0.001 | c-s 0.002 | c-n 0.001 | s-n 0.593 |
| Age (years) | 50.0 (29.0-62.0) | 46.0 (20.0-59.0) | 43.0 (18.0-80) | 0.467 | | | |
| Sex (Female/Male) | 10/7 | 28/26 | 25/15 | | | | |
| BMI (kg/m ²) | 32.7 (25.0-35.6) | 32.25 (21.0-49.0) | 24.39 (19.7-29.0) | <0.001 | c-s 0.001 | c-n 0.001 | s-n 0.590 |
| WC (cm) | 105.0 (90.0-114.0) | 106.0 (80.0-132.0) | | 0.594 | | | |
| USG steatosis grade | 2.0 (0.0-3.0) | 2.0 (1.0-3.0) | | 0.670 | | | |

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; WC, waist circumference

c, control group; s, steatosis group; n, NASH group

Table V. Percentage of cells immunohistochemically stained with anti-CB-2R antibodies in patients with hyperlipidemia

| | % CB-2R expression Median (min-max) | p- value |
|--------------------|----------------------------------------|----------|
| Steatosis (n = 17) | 90 (65-100) | 0.019 |
| NASH (n = 54) | 80 (50-100) | |

When association between CB-2R and age, height, circumferences of waist, hips and neck, BMI, weight, systolic tension and diastolic tension values were independently investigated among the patients in steatosis group, no correlation was detected ($p > 0.05$).

There was a negative correlation between CB-2R expression and systolic arterial tension, diastolic arterial tension, and HDL values of patients in the NASH group. CB-2R expression was also negatively correlated with systolic tension in the NAFLD group (respectively, $r = 0.254$; $p = 0.032$ and $r = 0.272$; $p = 0.023$). There was no correlation between CB-2R

expression and other biochemical parameters and demographical data.

An examination of the association between CB-2R expression and histological steatosis, lobular inflammation, ballooning, portal inflammation and fibrosis stage in the NAFLD group showed a significant correlation only for inflammation ($r = 0.243$; $p = 0.041$). In this case, the percentage of CB-2R expression decreased as lobular inflammation increased (Table IV).

HOMA IR was ≥ 2.5 in 70% ($n = 12$) of the steatosis group and 83% ($n = 46$) of the NASH group. No statistically significant difference was detected between CB-2R expressions of patients with HOMA IR ≥ 2.5 and patients with HOMA IR < 2.5 both in the steatosis and NASH groups ($p = 0.442$, $p = 0.765$, respectively).

A comparison of CB-2R expression percentages in obese patients in both steatosis and NASH groups showed that CB-2R was detected at higher levels in obese patients in the steatosis group ($p = 0.09$). In the comparison between CB-2R expressions of patients

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors

without metabolic syndrome in steatosis group and patients without metabolic syndrome in the NASH group, receptor expression was detected to be higher in the steatosis group ($p = 0.002$). No statistical significance was determined in terms of CB-2R expression between existence or non-existence of metabolic syndrome in NAFLD group ($p = 0.940$)

When the percentage of stained nuclei was identified, CB-2R expression median value was found to be 90 (50-100) in the steatosis group, 75 (20-100) in the NASH group and 72.5 (20-95) in the control group ($p = 0.043$). In 14% of patients in the NAFLD group, nuclear CB1-R staining was observed only in some lymphocytes in the portal area. CB-2Rs showed nuclear and cytoplasmic staining in 62.5% ($n = 25$) of individuals in the control group, 17.6% ($n = 3$) of patients in the steatosis group, and 40.7% ($n = 22$) of patients in the NASH group. In 73% ($n = 52$) of cases in the NAFLD group, epithelial cell nuclei of bile ducts in portal areas showed positive CB-2R staining. Histological and immunochemical evaluations showed no nuclear staining and very slight cytoplasmic staining for CB-1R in patients in the NAFLD and control groups.

Discussion and Conclusion

Despite the numerous recent studies which were conducted with animals, the therapeutic effects of cannabinoids have been evaluated in a limited number of human studies and have been indicated an association between cannabinoids and the development of fatty liver. Animal studies have shown an association between the cannabinoid system and the development of fatty liver secondarily to various other factors, such as obesity, a high-fat diet, and ethanol consumption^{11,12,23}. In our study, a comparison of patients with steatosis and NASH patients with hyperlipidemia showed that CB-2R expression was significantly higher in the steatosis group ($p = 0.019$). Detection of CB-2R in fatty liver in a previous study was taken as evidence of an association with metabolic syndrome^{3,5,11,24}. In our study, we found no difference between CB-2R expression with and without metabolic syndrome or in insulin-resistant patients either steatosis ($p = 0.200$) or NASH ($p = 0.124$) groups. It has been reported that, in NAFLD, CB-2 receptors are expressed in hepatocytes, cholangiocytes, and liver stellate cells^{12,25-27}. Unlike this latter study, we found that CB-2Rs are expressed not only in patients with steatosis and NASH, but also in hepatocytes of normal liver tissue. We further found that the expression ratio in the steatosis group was higher than that in the NASH group ($p = 0.017$). It is likely that a clear result on this point could not be obtained in these previous studies because of their very small sample size of the control group with

normal liver areas. The reason for the small number of patients with steatosis in our study was that the biopsy was performed on patients who were thought to be at an advanced stage.

CB-R stimulation increases development of diet-induced obesity and fatty liver disease in liver^{10,19,27-29}. Glycemic control, insulin resistance and dyslipidemia of the patients has been improved with the treatment with rimonabant²³. Even though the rimonabant was sold for the treatment of obesity, it was withdrawn from market because of significant psychiatric side effects, especially depression, anxiety and suicidal ideation³⁰⁻³¹. An immunohistochemical analysis of normal liver tissue for CB-1R expression detected occasional CB-1R immunoreactivity in the sinusoidal wall, but marked immunoreactivity in samples from cirrhosis patients, predominantly in spindle cells in fibrotic septa, inflammatory cells, and ductus epithelial cells^{7,14,21}. Our immunohistochemical analyses showed no CB-1R staining of hepatocyte nuclei in any cases, whereas some lymphocytes in the portal area displayed positive nuclear staining. Our findings are consistent with the hypothesis that CB1-Rs are expressed at levels too low to detect immunohistochemically in both normal and NAFLD tissues.

Experimental studies have demonstrated that CB-2R stimulation decreased IL-6 production and enhanced the anti-inflammatory cytokine IL-10 so that serum transaminases decreased owing to a reduction in inflammatory cell infiltration and improved hepatic inflammatory response^{32,33}. Conversely, CB-1R has caused hepatic fibrosis. According to these findings the liver EC system can be the target of treatment in various liver disease.

In our study, we found that, in the NAFLD group, CB-2R expression was negatively correlated with only one pathological finding, namely lobular inflammation ($r = 0.243, p = 0.041$).

Attempts to form a coherent synthesis of all these results highlight the incompleteness of our understanding of the *in vivo* effects of CB-2R agonists. Further research is needed as to whether these agonists (CB-1 and CB-2) have effects and benefits in the treatment of various stage liver diseases.

The current study, in which we investigated the roles of the endocannabinoid system in NAFLD by studying clinical, demographic, biochemical and histopathological parameters of patients, is perhaps the most comprehensive and methodical of the admittedly few previous human studies on the subject in the literature. In contrast to the limited information in the literature, although we found that the absence of CB-1R expression in liver cells and the presence of CB-2R in the liver cells of all patients as well as those of control individuals were associated with several

parameters, including arterial tension, obesity, hyperlipidemia and lobular inflammation, we are unable to form a clear and definitive conclusion.

Ultimately, there is a need for more data and additional studies to determine the importance of the endocannabinoid system in the pathogenesis of NAFLD and metabolic disorders and its role in treatment options.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 01.06.2010
Decision No: 2010-2/14

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: A.E.H., T.A.; Data collection and processing: A.E.H., F.Ö.A., T.A.; Analysis and interpretation of data: A.E.H., E.D., Ş.B.A.; Writing of significant parts of the article: A.E.H.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67:328-357.
2. Kunos G, Osei-Hyiaman D. Endocannabinoids and liver disease. IV. Endocannabinoid involvement in obesity and hepatic steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 1101-4.
3. Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, et al. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010;52:1046-59.
4. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305
5. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005;128:742-55.
6. Siegmund SV, Schwabe RF. Endocannabinoids and liver disease. II. Endocannabinoids in the pathogenesis and treatment of liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G357-62.
7. Dai E, Zhang L, Ye L, Wan S, Feng L, Qi Q et al. Hepatic expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlate with fibrogenesis in patients with chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis* 2017;59:124-130.
8. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013;59:891-6.
9. Chanda D, Neumann D, Glatz JFC. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019;140:51-56.
10. Rossi F, Bellini G, Luongo L, Manzo I, Tolone S, Tortora C, et al. Cannabinoid Receptor 2 as Antiobesity Target: Inflammation, Fat Storage, and Browning Modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(9):3469-78.
11. Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, et al. Cannabinoid CB2 receptor

potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009;4:e5844.

12. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong WI, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3160-9.
13. Bergholm R, Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, Urjansson M, Hakkarainen A, et al. CB(1) blockade-induced weight loss over 48 weeks decreases liver fat in proportion to weight loss in humans. *Int J Obes* 2013;37:699-703.
14. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbro R, Santa-Cruz Calvo S, et al. Human CB1 Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and β -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Sci Rep* 2016;6:33302.
15. Amato G, Khan NS, Maitra R. A patent update on cannabinoid receptor 1 antagonists (2015-2018). *Expert Opin Ther Pat* 2019;29:261-69.
16. Farooqui MT, Khan MA, Cholankeril G, Khan Z, Mohammed Abdul MK, Li AA, et al. Marijuana is not associated with progression of hepatic fibrosis in liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:149-156.
17. Gatta-Cherifi B, Cota D. New insights on the role of the endocannabinoid system in the regulation of energy balance. *Int J Obes* 2016;40(2):210-9.
18. Gottardi A, Spahr L, Ravier-Dall'Antonia F, Hadengue A. Cannabinoid receptor 1 and 2 agonists increase lipid accumulation in hepatocytes. *Liver Int* 2010;30:1482-9.
19. Auguet T, Berlanga A, Guiu-Jurado E, Terra X, Martinez S, Aguilar C, et al. Endocannabinoid receptors gene expression in morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:502542.
20. Baldassarre M, Giannone FA, Napoli L, Tovoli A, Ricci CS, Tufoni M, et al. The endocannabinoid system in advanced liver cirrhosis: pathophysiological implication and future perspectives. *Liver Int* 2013;33:1298-308
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
22. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
23. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology*. 2007;46:122-9.
24. Silvestri C, Paris D, Martella A, Melck D, Guadagnino I, Cawthorne M, et al. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol* 2015;62:1382-90.
25. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol* 2011;163:1432-40.
26. DeLeve LD, Wang X, Kanel GC, Atkinson RD, McCuskey RS. Prevention of hepatic fibrosis in a murine model of metabolic syndrome with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*. 2008;173:993-1001.
27. Rajesh M, Pan H, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Haskó G, et al. Cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors

- attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. *J Leukoc Biol* 2007;82:1382-9.
28. Bergholm R, Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, Urjansson M, Hakkarainen A, et al. CB(1) blockade-induced weight loss over 48 weeks decreases liver fat in proportion to weight loss in humans. *Int J Obes* 2013;37:699-703.
 29. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015;5:16643.
 30. Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
 31. Dhopeswarkar A, Mackie K. CB2 Cannabinoid receptors as a therapeutic target-what does the future hold? *Mol Pharmacol*. 2014;86:430-7.
 32. Louvet A, Teixeira-Clerc F, Chobert MN, Deveaux V, Pavoine C, Zimmer A, et al. Cannabinoid CB2 receptors protect against alcoholic liver disease by regulating Kupffer cell polarization in mice. *Hepatology*. 2011;54:1217-26.
 33. Mahmoud HM, Osman M, Elshabrawy O, Abdallah HMI, Khairallah A. AM-1241 CB2 Receptor Agonist Attenuates Inflammation, Apoptosis and Stimulate Progenitor Cells in Bile Duct Ligated Rats. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:925-936.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Erişkin Still Hastalığında İnterlökin-1 İnhibitörü Tedavisinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Tuğba OCAK¹, Burcu YAĞIZ², Belkis Nihan COŞKUN², Yavuz PEHLİVAN², Hüseyin Ediz DALKILIÇ²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

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

ÖZET

Erişkin Still hastalığı (ESH) multigenik otoinflatuar bir hastalıktır. İnterlökin (IL)-1 inhibitörleri tedaviye dirençli ESH'de kullanılabilir. Çalışmamızda ESH'de IL-1 inhibitörlerinin etkinlik ve yan etkileri ile ilgili gerçek yaşam deneyimimizi sunmayı amaçladık. Hastanemiz romatoloji kliniğinde Ocak 2016-Mart 2024 tarihleri arasında ESH tanısı ile takip edilen 24 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Anakinra alan 22 hasta ve kanakinumab alan 5 hasta mevcuttu. Kanakinumab alan hastalardan 3 tanesi daha önce anakinra tedavisi almıştı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 29,7 (16,5-75,3) yılıdır. Hastaların 16'sı kadındır. Anakinra alan hastaların ortalama takip süresi 13,5 (0,8-92,5) ay saptandı. Hastaların anakinra başlangıç, 3. ay ve son ziyaretleri arasında ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji, modifiye Pouchot skoru, ferritin, sedimentasyon ve C-reaktif protein parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$, sırasıyla). Kanakinumab alan hastaların ortalama takip süresi 70,2±46,7 aydır. Kanakinumab başlangıcı, 3.ay ve son poliklinik ziyaretindeki döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,015$, $p=0,015$ ve $p=0,029$, sırasıyla). Anakinra tedavisi ile 1 hastada alerjik cilt döküntüsü, 1 hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada lökopeni ve nötrojeni saptandı. Kanakinumab tedavisi ile yan etki görülmedi. IL-1 inhibitörleri geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ESH hastalarında ilk basamak biyolojik ajan olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Anakinra. Erişkin Still Hastalığı. Kanakinumab.

Evaluation of the Efficacy and Side Effects of Interleukin-1 Inhibitor Therapy in Adult Still's Disease

ABSTRACT

Adult Still's disease (ASD) is a multigenic autoinflammatory disease. Interleukin (IL)-1 inhibitors can be used in treatment-resistant ASD. We aimed to present our experience with the efficacy and side effects of IL-1 inhibitors in ASD. The records of 24 patients who were treated in the rheumatology clinic of our hospital between January 2016 and March 2024 with a diagnosis of ASD were retrospectively analyzed. There were 22 patients who received anakinra and 5 patients who received kanakinumab. Three of the patients receiving kanakinumab had previously been treated with anakinra. The mean age at diagnosis was 29.7 (16.5-75.3) years. Sixteen of the patients were female. The median follow-up time of patients who received anakinra was 13.5 (0.8-92.5) months. There were statistically significant differences in fever, sore throat, rash, arthritis, arthralgia, modified Pouchot score, ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein between baseline anakinra, month 3 and the last visit ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The mean follow-up time of patients receiving kanakinumab was 70.2±46.7 months. There was a statistically significant difference between the rash, modified Pouchot score and ESR at baseline, month 3 and the last outpatient visit ($p=0.015$, $p=0.015$ and $p=0.029$, respectively). Allergic skin rash in 1 patient, recurrent urinary tract infections in 1 patient, leukopenia and neutropenia in 1 patient were observed with anakinra. No side effects were observed with kanakinumab. IL-1 inhibitors can be considered as first-line biologic treatment in patients with ASD who do not respond to conventional treatment.

Keywords: Anakinra. Adult Still disease. Canakinumab.

Geliş Tarihi: 02.Ekim.2024

Kabul Tarihi: 03.Kasım.2024

Dr. Tuğba OCAK
Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
Tel: 0507 011 89 08
E-posta: tugba@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuğba OCAK: 0000-0002-4560-1569
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkis Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Erişkin Still hastalığı (ESH) çoğunlukla genç yaşta erişkinleri etkileyen nadir görülen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsidansı %0,0016-0,004 arasındadır¹. ESH klinik olarak, yüksek ateş, geçici makulopapüler deri döküntüsü, kas iskelet sistemi bulguları, boğaz ağrısı ve hepatosplenomegali ile karakterizedir². Genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli enfeksiyöz ve çevresel faktörler otoinflatuar yanıtı tetiklemektedir^{3,4}. İnflamasyonda interlökin (IL)-1, IL-6, IL-18, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokin aracılıklı

yalakların etkili olduğu düşünülmektedir^{3,4}. IL-1 β ana proinflatuar sitokindir. IL-1 β 'nin artışı ateş, döküntü, artrit, hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi bulgular ile akut faz reaktanlarında yükseklik ve nötrofiliden sorumludur². ESH klinik seyri monosiklik sistemik, polisiklik sistemik ve kronik artiküler tip olmak üzere üç farklı fenotipe göre sınıflandırılmıştır⁵.

ESH tedavisinde birincil hedef inflamasyonu azaltmak, organ hasarını ve mortalitesi yüksek olan hemafagositik lenfositosisi (HLH) önlemektir. Birinci basamakta non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler ve konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) kullanılmaktadır. Hayatı tehdit edici durumlarda ve steroid bağımlı hastalarda ikinci basamak tedavi gerekir⁶. ESH tedavisinde uluslararası kabul görmüş bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. ESH yönetimi ile ilgili az sayıda ülkeye özgü kılavuz yayınlanmıştır^{7,8}. ESH tedavisinde IL-1 inhibitörlerinin kullanımına yönelik öneriler 2019 yılında İtalyan uzman grubu tarafından geliştirilmiştir⁸. Hastaların büyük bir kısmında IL-1 inhibitörleri ile semptomlarda kalıcı remisyon ve inflamatuvar belirteçlerde düzelme olması nedeniyle IL-1 inhibitörlerinin olumlu etkisi önerilerde sunulmuştur⁸. Türkiye'de bulunan IL-1 inhibitörleri anakinra ve kanakinumabtır. Anakinra ESH sistemik ve eklem bulgularının tedavisinde etkinliği gösterilmiş ilk biyolojik ajandır⁹. Anakinra rekombinan glikozillenmiş bir insan IL-1 reseptör antagonistidir¹⁰. Kanakinumab seçici olarak IL-1 β 'yi hedefleyen bir insan monoklonal antikorudur¹¹.

ESH nadir bir hastalık olmakla birlikte inflamasyonun kontrol edilememesi durumunda mortalitesi yaklaşık %41 olan HLH tablosuna neden olabilir¹². ESH'de uygun tedavi ile inflamasyonun baskılanması oldukça önemlidir. Standart bir tedavi yaklaşımı olmayan bu hastalıkta IL-1 inhibitörlerinin etkinlik ve yan etkileri ile ilgili gerçek yaşam deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında Ocak 2016-Mart 2024 tarihleri arasında poliklinik kaydı olup Yamaguchi kriterlerine¹³ göre ESH tanısı olan IL-1 inhibitörü alan hastalar hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 24 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ek hastalıkları, tanı anındaki klinik bulguları (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artralji, artrit, myalji, hepatomegali, splenomegali, kilo kaybı, halsizlik, lenfadenopati), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), trigliserit, ferritin, D-dimer, fibrinojen, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, lökosit, nötrofil, hemoglobin ve

trombosit sonuçları değerlendirildi. Tüm hastaların ESH için IL-1 inhibitörü öncesinde aldığı diğer tedaviler, anakinra ve kanakinumab tedavisinde kalma süreleri, ilaç kesilme nedenleri ve ilaç yan etkileri kayıt edildi. En az 3 ay süre ile anakinra ve/veya kanakinumab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcı, tedavinin 3. ayındaki ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji), hastalık aktivitesi ile ferritin, sedimentasyon ve CRP sonuçları karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesi için modifiye Pouchot skoru değerlendirildi¹⁴. Modifiye Pouchot skorunun 0 olması komplet remisyon olarak kabul edildi. Modifiye Pouchot skorunda hastalıkla ilgili 12 parametre değerlendirilmekte olup, her parametre bir puana karşılık gelmektedir. Değerlendirilen parametreler ateş, döküntü, boğaz ağrısı, myalji, artrit, plörit, pnömoni, perikardit, hepatomegali veya karaciğer fonksiyon testleri anormalliği, lenfadenopati, lökositoz ve yüksek serum ferritin düzeyidir¹⁴. Ateş 39 santigrat derece ve üzeri sıcaklık olarak tanımlandı. Deri döküntüsü, özellikle gövde ve ekstremitelerde somon benzeri maküler veya makulopapüler döküntü mevcutsa pozitif olarak kabul edildi. Plörit; plevral efüzyona bağlı plöritik ağrı, pnömoni; akciğer grafisi veya bilgisayarlı göğüs tomografisinde konsolide alanların olması, perikardit ise perikardiyal sürtünme sesi bulgusu ve ekokardiyografi ile kanıtlanmış efüzyon olarak tanımlandı. Hepatomegali, ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile kanıtlandı. Lökositoz 15000/mm³ ve üzeri, yüksek ferritin düzeyi 3000 ng/mL olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software versiyon 26.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel verilerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Tedavi başlangıcı, 3. ay ve son vizitteki nitel verilerin karşılaştırılmasında Cochran's Q testi, nicel verilerden normal dağılım gösterenler için Friedman testi, normal dağılım göstermeyenler için tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 29,7 (16,5-75,3) yıldır. Hastaların 16'sı kadındır. IL-1 inhibitörü tedavisi alan tüm hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. En sık görülen klinik fenotip polisiklik sistemik formdu (n=20, %83,3). Polisiklik sistemik

Erişkin Still Hastalığı ve İnterlökin-1 İnhibitörleri

formda olan 13 hastada kronik artiküler tutulum mevcuttu. Tanı anında en sık görülen klinik bulgu ateş ve döküntü olup, hastaların hepsinde mevcuttu. Ortanca modifiye Pouchout aktivite skoru 5,5 (3-7), ortanca ferritin düzeyi 3720 (250-40000) µg/L, ortalama lökosit $13,74 \pm 5,51 \cdot 10^3/\text{mL}$, ortalama nötrofil $11,24 \pm 5,12 \cdot 10^3/\text{mL}$ saptandı. IL-1 inhibitörü öncesi hastaların tümü steroid, 17'si (%70,8) NSAİİ almıştı. En sık kullanılan csDMARD metotreksattı (n=21, %87,5). Hastaların 22'sinde ilk başlanan IL-1 inhibitörü anakinra, hastaların 2'sinde kanakinumabtı. Anakinra tedavisi alan 2 hastada yetersiz yanıt olması, 1 hastada da anakinra altında bisitopeni görülmesi nedeniyle kanakinumab tedavisine geçilmişti.

Anakinra Tedavisi Altında Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Anakinra alan 22 hastanın ortanca takip süresi 13,5 (0,8-92,5) ay saptandı. Tedavisi 3 aydan uzun süren 18 hastanın tedavi başlangıcı, 3. ay ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Hastaların vizitleri arasında ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji, modifiye Pouchot skoru, ferritin, sedimentasyon ve CRP parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$, sırasıyla) (Tablo II). Son vizitinde anakinra tedavisi alan hastaların %62,5'inde komplet remisyon sağlandı. Çalışmamızda 2 hastada HLH kliniği olması nedeniyle tedaviye anakinra 400 mg/gün dozunda başlanıp, tedricen azaltılarak 20 gün içinde 100 mg/gün dozuna düşüldü. HLH tanısı olan diğer 5 hastada ve HLH öyküsü olmayan hastalarda tedaviye 100 mg/gün başlandı. Anakinra alan 7 hastada takiplerde doz aralık süreleri uzatıldı. Çalışmamızda tedavisi kesilen hasta sayısı 10 olup, Şekil 1'de gösterilmiştir. 3 hastada remisyon gözlemlendiğinden anakinra tedavisi kesildi. Tedavisi kesilen hastaların anakinra alma süreleri, 1,03 ay, 8,1 ay ve 21,9 aydı. Anakinra altında takip süreleri 6,3 ay ve 16,7 ay olan hastaların ikisi tedaviye dirençli olduğu için anakinra kesildi. Bisitopeni gelişen 1 hastada tedavinin 9,8 ayında, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gelişen 1 hastada tedavinin 27,4 ayında, alerjik cilt reaksiyonu gelişen 1 hastada da tedavinin 1,03 ayında anakinra tedavisi kesildi. 1 hastada tedavinin 24. gününde HLH, 1 hastada tedavinin 2,9 ayında subaraknoid kanama nedeniyle ölüm gerçekleşti.

Tablo I. Erişkin Still Hastalığı ile takipli IL-1 inhibitörü tedavisi alan hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi (n=24).

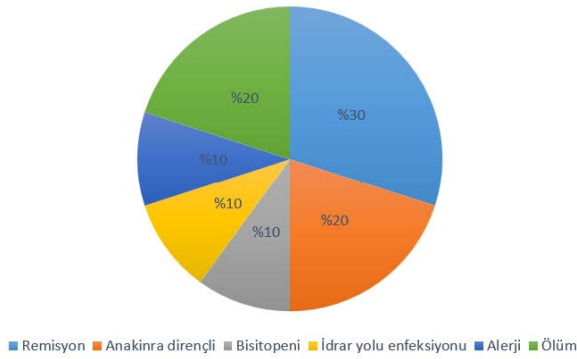
| | |
|------------------------------------------------------|------------------|
| Tanı yaşı, yıl | 29,7 (16,5-75,3) |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) | 16/8 |
| Ek hastalık, n (%) | 7 (29,2) |
| Diyabet n (%) | 2 (8,3) |
| Hipertansiyon, n (%) | 2 (8,3) |
| Chron, n (%) | 1 (4,2) |
| Kalp kapak hastalığı, n (%) | 1 (4,2) |
| Polikistik böbrek hastalığı, n (%) | 1 (4,2) |
| Semptomdan tanıya kadar geçen süre, ay | 1,8 (0,2-8,2) |
| Monofazik sistemik form, n (%) | 4 (16,7) |
| Polisiklik sistemik form, n (%) | 20 (83,3) |
| Ateş, n (%) | 24 (100) |
| Boğaz ağrısı, n (%) | 20 (83,3) |
| Döküntü, n (%) | 24 (100) |
| Artrit, n (%) | 14 (58,3) |
| Artralji, n (%) | 23 (95,8) |
| Myalji, n (%) | 10 (41,7) |
| Halsizlik, n (%) | 7 (29,2) |
| Kilo kaybı, n (%) | 5 (20,8) |
| Lenfadenopati, n (%) | 10 (41,7) |
| Hepatomegali, n (%) | 8 (25) |
| Splenomegali, n (%) | 6 (25) |
| Hemafagositik lenfositöz öyküsü, n (%) | 7 (29,2) |
| AST (U/L) | 30 (9-392) |
| ALT (U/L) | 22,5 (7-495) |
| LDH (U/L) | 389,5±123 |
| Trigliserit (mg/dL) | 389,5±123 |
| D-dimer (µg/L) | 850 (105-5485) |
| Fibrinojen (g/L) | 3,5 (2,3 -8,9) |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 52 (4-112) |
| CRP (mg/L) | 89,5 (24-262) |
| Prokalsitonin (µg/L) | 0,09 (0,01-3,7) |
| Ferritin (µg/L) | 3720 (250-40000) |
| Lökosit ($10^3/\text{mL}$) | 13,74±5,51 |
| Nötrofil ($10^3/\text{mL}$) | 11,24±5,12 |
| Hb (g/dL) | 11,8 (8,2-15,7) |
| Trombosit ($10^3/\text{mL}$) | 311,08±134,17 |
| Modifiye Pouchot skoru | 5,5 (3-7) |
| IL-1 inhibitörü öncesi alınan tedaviler | |
| Steroid, n (%) | 24 (100) |
| NSAİİ, n (%) | 17 (70,8) |
| Metotreksat, n (%) | 21 (87,5) |
| Hidroksiklorokin, n (%) | 14 (58,3) |
| Siklosporin, n (%) | 2 (8,3) |
| Kolşisin, n (%) | 2 (8,3) |
| Biyolojik tedavi, n (%) | 3 (12,5) |
| IL-1 inhibitörü, tekli tedavi, n (%) | 3 (12,5) |
| IL-1 inhibitörü ile birlikte alınan tedaviler | |
| Steroid, n (%) | 20 (83,3) |
| Metotreksat, n (%) | 21 (87,5) |
| Hidroksiklorokin, n (%) | 10 (41,6) |
| Kolşisin, n (%) | 1 (4,1) |
| Başlangıç IL-1 inhibitörü, anakinra, n (%) | 22 (91,6) |
| Başlangıç IL-1 inhibitörü, kanakinumab, n (%) | 2 (8,4) |
| Anakinra sonrası kanakinumab, n (%) | 3 (12,5) |

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, IL-1: İnterlökin-1, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç.

Tablo II. Erişkin Still Hastalığı ile takipli hastaların anakinra tedavisi altında klinik ve laboratuvar özelliklerinde değişim.

| | Anakinra Başlangıç vizit (n=18) | Anakinra 3.ay vizit (n=18) | Anakinra Son vizit (n=18) | p |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Ateş, n (%) | 17 (94,4) | 2 (11,1) | 2 (11,1) | <0,001 ^a |
| Boğaz ağrısı, n (%) | 16 (88,8) | 2 (11,1) | 2 (11,1) | <0,001 ^a |
| Döküntü, n (%) | 17 (94,4) | 1 (5,5) | 1 (5,5) | <0,001 ^a |
| Artrit, n (%) | 12 (66,7) | 1 (5,5) | 1 (5,5) | <0,001 ^a |
| Artralji, n (%) | 17 (94,4) | 10 (55,6) | 7 (38,9) | 0,001 ^a |
| Modifiye Pouchot skoru | 5,5(3-7) | 0,5(0-3) | 0 (0-5) | <0,001 ^b |
| Ferritin (µg/L) | 2397,5 (448-16517) | 266,5 (7-1200) | 180 (8-998) | <0,001 ^b |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 42 (4-82) | 11 (2-44) | 12 (2-81) | <0,001 ^b |
| CRP (mg/L) | 52,5 (3-201) | 2 (2-130) | 2 (2-297) | <0,001 ^b |

CRP: C-reaktif protein, a: Cochran's Q testi, b: Friedman testi.

**Şekil 1.**

Anakinra tedavisi kesilen hastalar.

Kanakinumab Tedavisi Altında Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Kanakinumab tedavisi alan 5 hasta vardı. Kanakinumab takip süresi ortalama 70,2±46,7 aydı. Kanakinumab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcı, 3. ay ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri Tablo III'de gösterilmiştir. Döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,015, p=0,015 ve p=0,029, sırasıyla). Son vizitinde kanakinumab tedavisi alan hastaların %80'inde komplet remisyon sağlandı. Tüm hastalarda kanakinumab tedavisi 150 mg/ay dozunda devam etti. Kanakinumab tedavisi alan hastalarda yan etki gözlenmedi.

Tablo III. Erişkin Still Hastalığı ile takipli hastaların kanakinumab tedavisi altında klinik ve laboratuvar özelliklerinde değişim.

| | Kanakinumab Başlangıç vizit (n=5) | Kanakinumab 3.ay vizit (n=5) | Kanakinumab Son vizit (n=5) | p |
|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Ateş, n(%) | 4 (80) | 1 (20) | 1 (20) | 0,05 ^a |
| Boğaz ağrısı, n(%) | 4 (80) | 1 (20) | 1 (20) | 0,05 ^a |
| Döküntü, n(%) | 5 (100) | 0 (0) | 1 (20) | 0,015 ^a |
| Artrit, n(%) | 4 (80) | 0 (0) | 1 (20) | 0,039 ^a |
| Artralji, n(%) | 4 (80) | 1 (20) | 1 (20) | 0,105 |
| Modifiye Pouchot skoru | 5(1-6) | 0 (0-3) | 0 (0-5) | 0,015 ^b |
| Ferritin (µg/L) | 1028 (63-1800) | 280 (14-641) | 204 (69-2600) | 0,549 ^b |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 56,2±28,9 | 21,2±17,7 | 17,4±12,3 | 0,029 ^c |
| CRP (mg/L) | 30 (2-297) | 2 (2-10,4) | 15 (6-38) | 0,348 ^b |

CRP: C reaktif protein, a: Cochran's Q testi, b: Friedman testi, c: Tekrarlı bölçümler varyans analizi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda ESH'de anakinra tedavisi altında hastalık semptomlarında (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji), modifiye Pouchot skorunda ve laboratuvar parametrelerinde (ferritin, sedimentasyon, CRP) düzelleme gözlemlendi. ESH'de kanakinumab tedavisi altında döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerinde düzelleme gözlemlendi. Anakinra tedavisinde %62,5 oranında, kanakinumab tedavisinde %80 oranında komplet remisyon sağlandı.

Sitokinin rol oynadığı otoinflamatuar durumlarda IL-1 özellikle de IL-1β'nin bloke edilmesi önemlidir. IL-1 ailesi 11 üyeden oluşur. IL-1 α/β ve IL-18 in ESH patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹⁵⁻¹⁸. Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra ESH'de ilk kez 2003'de kullanılmıştır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle bu konudaki çalışmalar daha çok vaka serileri şeklindedir¹⁹. Çalışmamızda anakinra tedavisi ile hem klinik hem de laboratuvar parametrelerinde önemli ölçüde iyileşme sağlandı. Lequerre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anakinra ile yarıdan fazla hastada semptomlar iyileşmiş ve laboratuvar parametreleri normale gelmişti²⁰. Çalışmamızda anakinra tedavisi ile %62,5 oranında komplet remisyon elde edildi. 2010-2014 yılları arasındaki anakinra ile ilgili bir meta-analizde komplet remisyon oranı %66,7 saptanmıştı²¹. Çalışmamızda komplet remisyon nedeniyle anakinra doz aralıklarının açılması iyi tolere edilmiş olup, önceki çalışmalara benzer şekilde bu hastalarda relaps gözlenmedi²². Çalışmamızda takip sırasında 3 hastada (%13,6) komplet remisyon gözlenmesi üzerine anakinra tedavisi kesildi. Colafrancesco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da IL-1 inhibitörleri ile hastaların %28'inde remisyon olması nedeniyle tedavi kesilmişti²³.

Erişkin Still Hastalığı ve İnterlökin-1 İnhibitörleri

Kanakinumab anakinraya göre daha uzun (26-28 gün) yarılanma ömrüne sahip insan monoklonal antikorudur¹¹. Anakinraya dirençli ESH'de kanakinumab ilk defa 2012 yılında kullanılmıştır²⁴. Çalışmamızda kanakinumab alan 3 hasta daha önce anakinra tedavisi almıştı, 2 hastada da kanakinumab birincil IL-1 inhibitörü olarak başlanmıştı. Literatürde anakinraya direnç veya anakinra ile yan etki nedeniyle kanakinumabın başlandığı çalışmalar olduğu gibi, kanakinumabın birincil olarak başlandığı çalışmalar da mevcuttur^{25,26}. Kanakinumab kullanan hastalarda %80 oranında komplet remisyon sağlanmış olup, kanakinumab ESH'de önceki çalışmalara benzer şekilde etkin bir tedavi olarak görüldü^{25,26}.

ESH'nin en ciddi komplikasyonu HLH'dir. Prevelansı %10-15 olup, yüksek mortalite ile ilişkilidir¹². HLH genetik yatkın bireylerde enfeksiyonlar veya ilaçların tetiklemeyle oluşan, kontrol edilemeyen ve uzamış inflamasyonla karakterize bir tablodur. ESH'ye bağlı HLH'de anakinra tedavisinin pro-IL-18'in aktif sitokine dönüşümünü engelleyerek etkili olabileceği gösterilmiştir²⁷⁻²⁹. Çalışmamızda 7 hastada HLH öyküsü mevcuttu. HLH kliniği gelişen bu hastalara anakinra tedavisi başlandı. 6 hastada iyileşme sağlandı. 1 hastada HLH'ye bağlı ölüm gerçekleşti. ESH ilişkili HLH'de IL-1 inhibitörleri birinci veya ikinci basamak biyolojik tedavi olarak kullanılabilir⁸.

Çalışmamızda anakinra tedavisi alan 1 hastada bisitopeni, 1 hastada alerjik cilt reaksiyonu, 1 hastada da idrar yolu enfeksiyonu gözlemlendi. Literatürde anakinra tedavisi ile enjeksiyon yeri reaksiyonları, yaygın alerjik cilt döküntüleri en sık yan etki olarak bildirilmiştir^{8,30}. Literatürde anakinra tedavisinde lökopeni, trombositopeni ve lenfoproliferatif hastalıklar nadir olarak bildirilmiştir⁸. Çalışmamızda Colafrancesco ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kanakinumab alan hastalarda yan etki görülmemiştir²³.

Çalışmamızda 1 hastada HLH, bir hastada da subaraknoid kanama nedeniyle ölüm gerçekleşti. Subaraknoid kanaması olan hastanın eşlik eden hipertansiyonu mevcuttu. Hipertansiyon subaraknoid kanama için önemli bir risk faktörüdür³¹. Maruyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESH ile takip edilen 2 hastada subaraknoid kanamaya bağlı ölüm görülmüştür³². Bu hastalarda subaraknoid kanama için risk oluşturacak ek hastalıklarının olup olmadığı belirtilmemiştir. Literatürdeki sınırlı veriler eşliğinde subaraknoid kanamanın ESH'nin bir komplikasyonu olup olmadığı konusu net değildir.

Çalışmamızın retrospektif olması, anakinra ve kanakinumab tedavisi alan hastaların karşılaştırılmasında sınırlı sayıda hasta olması, yan etkilerin hastane elektronik sistemi üzerinde yazılan verilere göre değerlendirilmesi başlıca kısıtlayıcı yönleridir.

ESH'de uluslararası kabul görmüş standart bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan gerçek yaşam çalışmaları önemlidir. Çalışmamız Türk toplumunda ESH'de IL-1 inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili etkinlik ve yan etki açısından gerçek yaşam verilerinin belirlenmesinde önemli bir katkı sunmuştur. Çalışmamızda IL-1 inhibitörü tedavisi ile hastalarda önemli oranda remisyon sağlanmıştır. IL-1 inhibitörleri geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ESH hastalarında ilk basamak biyolojik ajan olarak düşünülebilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 21/08/2024

Karar No: 2024-13/31

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;11:33-43. doi: 10.2147/TCRM.S64951
2. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
3. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
4. Giampietro C, Fautrel B. Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease. *Int J Inflam* 2012;2012:317820. doi: 10.1155/2012/317820
5. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med* 2021;10:733. doi: 10.3390/jcm10040733
6. Franchini S, Dagna L, Salvo F. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2530-5. doi: 10.1002/art.27532
7. Mimura, T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 2018;28:736-757. doi:10.1080/14397595.2018.1465633
8. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al. Correction to: Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther* 2020;22:6. doi: 10.1186/s13075-019-2094-5
9. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:295-302. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.006
10. Santarlasci V, Cosmi L, Maggi L, Liotta F, Annunziato F. IL-1 and T Helper Immune Responses. *Front Immunol* 2013;15:4:182. doi: 10.3389/fimmu.2013.00182

11. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006
12. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, et al. Prognostic factors of macrophage activation syndrome, at the time of diagnosis, in adult patients affected by autoimmune disease: Analysis of 41 cases collected in 2 rheumatologic centers. *Autoimmun Rev* 2017;16:16-21. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.016
13. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
14. Rau M, Schiller M, Krienke S, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2010;37:2369-76. doi: 10.3899/jrheum.100247
15. A Dinarello C. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117:3720-32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
16. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflam* 2012;2012:156890. doi: 10.1155/2012/156890.
17. Priori R, Colafrancesco S, Alessandr C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2014;41:1118-23. doi: 10.3899/jrheum.130575
18. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:749-61. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037287
19. Rudinskaya A, H Trock D. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol* 2003;9:330-2. doi: 10.1097/01.rhu.0000089966.48691.7f
20. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8. doi: 10.1136/ard.2007.076034
21. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2014;25:8:2345-57. doi: 10.2147/DDDT.S73428
22. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, et al. A Snapshot on the On-Label and Off-Label Use of the Interleukin-1 Inhibitors in Italy among Rheumatologists and Pediatric Rheumatologists: A Nationwide Multi-Center Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol* 2016;24:7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380.
23. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol* 2017;13:8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
24. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
25. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, et al. Successful treatment of refractory adult-onset still disease with canakinumab: a case report. *J Clin Rheumatol* 2014;20:121. doi: 10.1097/RHU.0000000000000082
26. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine* 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
27. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, Baldissera E, Dagna L. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:1549-1558. doi: 10.1080/14740338.2020.1839411
28. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3
29. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol* 2018;37:3329-3335. doi: 10.1007/s10067-018-4095-1
30. J Vastert S, de Jager W, Jan Noordman B, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034-43. doi: 10.1002/art.38296
31. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:619-23. doi: 10.1136/jnnp-2012-303783.
32. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y, et al. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2021 Jul;31(4):862-868. doi: 10.1080/14397595.2020.1829340.

Sun Protection Strategies of Young Children and their Parents: A Comparative, Cross-Sectional Study from Türkiye

Zeynep KESKİNKAYA, Selda IŞIK MERMUTLU, Özge KAYA,
Ayşegül TAŞKIRAN

Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereal Diseases, Çanakkale, Türkiye.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the frequency of sun protection measures used by young children and their parents and evaluate the possible effect of parental knowledge and behavior on their children's sun safety practices. A sun safety awareness test and a self-reported questionnaire survey regarding sun protection strategies, reasons and barriers for using these methods were conducted on parents of children aged 3-5 years between June and December 2023. One hundred forty parents [median age: 35 (27-49), female:male=113:27] were included. Parents who sought advice from their physicians [14.0 (0-19)] had a higher median awareness score than those who did not [12.0 (1-18)] ($p<0.05$). Although 57.9% (n=81) of children were claimed to sunbathe during summer, 85% (n=119) were reported to get tanned at the end of summer. Sunscreen was the most common sun protection strategy for both children (95%) and parents (85.7%). All measures except wearing sunglasses were utilized more frequently in children than in parents. A higher application rate was observed for each strategy in children whose parents applied the same strategy for themselves ($p<0.05$). Motivation to prevent sunburn (72.9%) was the main encouraging factor for using protective measures, whereas forgetfulness (41%) was the main barrier. Even though parents are well aware of the negative impact of sun exposure and the importance of sun protection strategies, they need to improve their children's sun safety practices, particularly regarding strategies other than sunscreen. Healthcare professionals, particularly physicians, should also be involved in interventions to improve parental behaviors concerning sun safety.

Keywords: Child. Parents. Sun protection strategies. Sunscreen.

Küçük Çocuk ve Ebeveynlerinin Güneşten Korunma Yöntemleri: Türkiye'den Karşılaştırmalı Kesitsel bir Çalışma

ÖZET

Bu çalışma; küçük çocuklar ve ebeveynleri tarafından kullanılan güneşten korunma yöntemlerinin sıklığını araştırmayı ve ebeveynlerin bilgi ve davranışlarının çocuklarının güneşten korunma uygulamaları üzerindeki olası etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Haziran ve Aralık 2023 tarihleri arasında 3-5 yaş aralığındaki çocukların ebeveynlerine; güneşten korunma konusunda farkındalık testi ve güneşten korunma yöntemleri, bu yöntemleri kullanmayı teşvik eden ve engelleyen faktörlere ilişkin anket uygulanmıştır. Yüz kırk ebeveyn [ortanca yaş: 35 (27-49), kadın:erkek=113:27] çalışmaya dahil edildi. Hekimlerden tavsiye alan ebeveynlerin ortanca farkındalık puanı [14,0 (0-19)] almayanlara kıyasla [12,0 (1-18)] daha yüksekti ($p<0,05$). Çocukların %57,9'unun (n=81) yaz aylarında güneşlendiği iddia edilmesine rağmen, %85'inin (n=119) yaz sonunda bronzlaştığı belirtildi. Güneş kremi hem çocuklar (%95) hem de ebeveynler (%85,7) için en sık kullanılan güneşten korunma yöntemi idi. Güneş gözlüğü takmak dışındaki tüm önlemler çocuklarda ebeveynlere göre daha sık uygulanmaktaydı. Ebeveynleri aynı yöntemi kendileri için uygulayan çocuklarda her yöntem için daha yüksek bir uygulama oranı gözlemlendi ($p<0,05$). Güneş yanığını önleme isteği (%72,9) koruyucu önlemlerin uygulanmasını teşvik eden ana faktör iken, unutkanlık (%41) ana engeldi. Ebeveynler güneşe maruz kalmanın olumsuz etkileri ve güneşten korunma yöntemlerinin öneminin farkında olsalar da, özellikle güneş kremi dışındaki yöntemler konusunda çocuklarına yönelik güneşten korunma uygulamalarını geliştirmeleri gerekmektedir. Başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanları da ebeveynlerin güneşten korunmaya ilişkin davranışlarını iyileştirmeye yönelik müdahalelere dahil olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk. Ebeveyn. Güneşten korunma yöntemleri. Güneş koruyucu.

Date Received: August 21, 2024
Date Accepted: November 04, 2024

Dr. Zeynep KESKİNKAYA
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,
Çanakkale, Türkiye.
Tel: +90 533 749 09 71
E-posta: zeynep.54@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Zeynep KESKİNKAYA: 0000-0002-2982-3823
Selda IŞIK MERMUTLU: 0000-0003-2777-341X
Özge KAYA: 0000-0001-8062-1664
Ayşegül TAŞKIRAN: 0009-0007-6160-6566

Childhood is a critical period during which individuals are exposed to higher levels of solar radiation compared to adulthood.^{1,2} Intense and/or cumulative ultraviolet exposure in this age group is associated with the development of skin cancers, mainly melanoma and keratinocyte carcinomas.² Seeking shade and avoiding direct sun exposure, especially during peak hours, wearing sunglasses, wide-brimmed hats and protective textiles and applying sunscreen on uncovered skin, are major sun protection strategies.^{1,3} These strategies should be used together to maximize their protective effect.³

Special attention must be given to young children, as they depend on their parents for sun protection.^{1,4,5} Parents are also considered role models for their children regarding sun safety practices.¹ It is also important to note that childhood is a window of opportunity for individuals to adopt and pursue these strategies all life long.⁵

The aim of this study was to assess parents' knowledge of sun exposure and protection strategies, demonstrate the prevalence of sun protection measures among nursery children and their parents, and examine the impact of parents' behaviors on their children's sun safety practices.

Material and Method

In this comparative cross-sectional study, individuals who had at least one child aged between 3-5 years old were invited to complete a self-administered questionnaire survey between June and December 2023. The survey aimed to gather information about sun protection strategies used by parents and their children. Verbal and written informed consent were obtained from the participants. Participants with more than one child were requested to complete the survey based on their children in the nursery. The study was approved by the institutional ethical committee (approval number: 2023/03-12) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The participants were randomly selected among adult patients admitted to the dermatology outpatient clinic of our tertiary referral center in the Western Türkiye region and parents of children attending our university's nursery.

The demographic features of participants (age, sex, educational background) and their children (age, sex), as well as their family history of skin cancer, were recorded. Skin phototype was assessed according to the descriptions (skin colour and tanning characteristics) and pictures representing the Fitzpatrick scale⁶ presented to parents in a multiple choice question. A sun safety awareness test comprising 20 questions (constructed based on previous similar studies^{2,3}) evaluating participants'

knowledge of sun exposure-related side effects and sun protection strategies was administered (Table I). Correct answers were scored as "1 point," whereas incorrect or missing answers as "0". The total score was calculated for each participant between 0-20. The sun safety practices of parents and their children were compared in terms of sunburn history, sunbathing practices during summer, use of five main sun protection strategies [sunscreen, wide-brimmed hats, protective clothes (such as long-sleeved shirts and pants), seeking shade during peak hours, and sunglasses] and the details related to these measures [including sun protection factor (SPF), ultraviolet spectrum, water resistance, time for application, body areas applied, frequency of reapplication for sunscreen and ultraviolet filters for sunglasses]. The role of the child's request and reliance on physician's recommendations on sun safety practices were further evaluated. Finally, the factors encouraging and preventing sun protection strategies were questioned.

Statistical analysis

IBM SPSS® Statistics Version 28 was used to store and analyze the data. Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of variable distribution. Descriptive statistics were calculated as mean \pm standard deviation and median [minimum-maximum] values for continuous variables, and as frequency and percentage for categorical variables. The chi-square or Fisher's exact test was used to evaluate the difference in the distribution of categorical variables between two independent groups, whereas the McNemar's test was used to compare categorical variables between two dependent groups (herein parents and their children). The Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed variables for two groups. The p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

One hundred forty participants (parents) were included in the study. The demographic and clinical characteristics of children and their parents are summarized in Table II.

The mean score of parents on the sun safety awareness test was 12.4 \pm 3.9 (Table I). Most parents were knowledgeable about the impact of sun exposure on the development of skin cancer, photoaging and ophthalmic disorders and the importance of sun protection strategies for preventing these undesirable events (Table I). The median score of parents who indicated being guided by their physicians' recommendations [14.0 (0-19)] was significantly higher than that of those who did not seek advice from their physicians [12.0 (1-18)] (p=0.016).

Sun Protection in Children and Parents

Table I. Parents' answers to the sun safety awareness test*

| | True n (%) | False n (%) | I do not know n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| There is a strong relationship between sun exposure and skin cancer. | 119 (85.0) | 5 (3.6) | 16 (11.4) |
| Sun exposure increases the risk of eye disorders. | 109 (77.9) | 2 (1.4) | 29 (20.7) |
| Skin cancer risk might be reduced through sun protection strategies. | 127 (90.7) | 2 (1.4) | 11 (7.9) |
| Sunscreens prevent early skin aging. | 111 (79.3) | 6 (4.3) | 23 (16.4) |
| There is no need for sun protection during winter/cloudy weather. | 36 (25.7) | 76 (54.3) | 28 (20.0) |
| Tanning is a sign of skin damage. | 47 (33.6) | 32 (22.9) | 61 (43.6) |
| Individuals with darker skin phototypes do not need sun protection. | 3 (2.1) | 108 (77.1) | 29 (20.7) |
| It is sufficient to apply sunscreen only at the beach/pool. | 8 (5.7) | 125 (89.3) | 7 (5.0) |
| Sunscreen alone is a sufficient strategy for sun protection. | 7 (5.0) | 123 (87.9) | 10 (7.1) |
| Sunscreens block 100% of harmful ultraviolet rays. | 9 (6.4) | 89 (63.6) | 42 (30.0) |
| If we do not sunbathe, we cannot maintain adequate vitamin D levels. | 60 (42.9) | 52 (37.1) | 28 (20.0) |
| People can tan safely by using sunscreen. | 79 (56.4) | 24 (17.1) | 37 (26.4) |
| It is sufficient to use sunscreen once a day. | 13 (9.3) | 107 (76.4) | 20 (14.3) |
| It is possible to stay longer under the sun as long as sunscreen is applied. | 18 (12.9) | 100 (71.4) | 22 (15.7) |
| The effect of sunscreen begins immediately following application. | 24 (17.1) | 82 (58.6) | 34 (24.3) |
| Sun exposure should be avoided between 10 a.m. and 4 p.m. | 126 (90.0) | 6 (4.3) | 8 (5.7) |
| Water-resistant sunscreens do not need to be reapplied even if we remain in water all day. | 6 (4.3) | 108 (77.1) | 26 (18.6) |
| Sunglasses with dark lenses protect against ultraviolet rays. | 33 (23.6) | 57 (40.7) | 50 (35.7) |
| Light-coloured clothes are more protective from the sun than dark-coloured clothes. | 99 (70.7) | 17 (12.1) | 24 (17.1) |
| The sun-protective properties of wet clothes are reduced. | 23 (16.4) | 33 (23.6) | 84 (60.0) |

*Correct answers are scored as "1 point" and incorrect or missing answers as "0". Correct answers are highlighted in bold.

The frequencies of sunburn and sunbathing practices during summer were higher in parents compared to their children ($p < 0.05$) (Table III). The rate of children sunbathing during summer was documented as 57.9% ($n = 81$), while 85% ($n = 119$) of parents reported their children becoming tanned at the end of summer.

Table II. Demographic and clinical characteristics of children and their parents

| Children (n=140) | |
|--------------------------------------------------|------------|
| Age, year, median (range) | 4 (3-5) |
| Sex, female:male | 69:71 |
| Skin phototype, n (%) | |
| 1-2 | 60 (42.9) |
| 3-4 | 80 (57.1) |
| Parents (n=140) | |
| Age, year, median (range) | 35 (27-49) |
| Sex, female:male | 113:27 |
| Skin phototype, n (%) | |
| 1-2 | 43 (30.7) |
| 3-4 | 97 (69.3) |
| Educational background, n (%) | |
| Primary school | 2 (1.4) |
| High school | 10 (7.1) |
| College | 84 (60) |
| Postgraduate | 44 (31.4) |
| The parent working as a healthcare worker, n (%) | 37 (26.4) |
| Number of children, median (range) | 1 (1-4) |
| Familial history of skin cancer, n (%) | 4 (2.9) |

Sunscreen was the leading sun protection strategy for both children and parents (Table III). All measures except wearing sunglasses were more prevalent in children than in parents (Table III) (Figure 1). The frequency of each strategy was higher in children whose parents applied the same strategy for themselves than in those whose parents did not (Table IV).

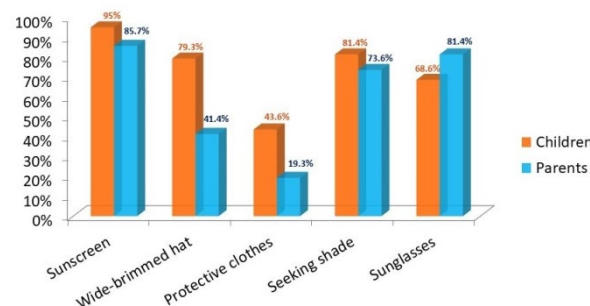


Figure 1. Use of five main sun protection strategies in parents and their children

Table III. Comparison of children and their parents regarding sun protection strategies*

| | Children (n=140) | Parents (n=140) | p-value |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|
| History of sunburn, n (%) | 25 (17.9) | 99 (70.7) | <0.001 ^N |
| Sunbathing during summer, n (%) | 81 (57.9) | 114 (81.4) | <0.001 ^N |
| Sun protection strategies, n (%) | | | |
| Sunscreen | 133 (95.0) | 120 (85.7) | 0.001 ^N |
| Wide-brimmed hat | 111 (79.3) | 58 (41.4) | <0.001 ^N |
| Protective clothes | 61 (43.6) | 27 (19.3) | <0.001 ^N |
| Seeking shade | 114 (81.4) | 103 (73.6) | 0.043 ^N |
| Sunglasses | 96 (68.6) | 114 (81.4) | 0.010 ^N |
| Using none of the strategies | 0 (0) | 3 (2.1) | 0.250 ^N |
| Using sunglasses with ultraviolet filters, n (%) | | | |
| Yes | 76 (79.2) | 96 (84.2) | 0.143 ^N |
| No | 7 (7.3) | 4 (3.5) | |
| Do not know | 13 (13.5) | 14 (12.3) | |
| Time for sunscreen application, n (%) | | | |
| During summer | 72 (54.1) | 49 (40.8) | |
| Only at the pool/beach | 44 (33.1) | 33 (27.5) | <0.001 ^N |
| All year long | 17 (12.8) | 38 (31.7) | |
| The properties considered while choosing sunscreen, n (%) | | | |
| Ultraviolet spectrum | 110 (82.7) | 89 (74.2) | 0.007 ^N |
| SPF | 112 (84.2) | 90 (75.0) | 0.004 ^N |
| Water-resistance | 67 (50.4) | 43 (35.8) | 0.001 ^N |
| Cost | 20 (15.0) | 23 (19.2) | 0.146 ^N |
| Brand | 69 (51.9) | 61 (50.8) | 1.000 ^N |
| Physician's suggestion | 66 (49.6) | 31 (25.8) | <0.001 ^N |
| The form of sunscreen, n (%) | | | |
| Cream/lotion | 99 (74.4) | 107 (89.2) | 0.002 ^N |
| Spray | 34 (25.6) | 13 (10.8) | |
| Timing of sunscreen application, n (%) | | | |
| Immediately before going outside | 42 (31.6) | 45 (37.5) | 0.064 ^N |
| 15-30 minutes before going outside | 91 (68.4) | 75 (62.5) | |
| Sunscreen reapplication following swimming, n (%) | 112 (84.2) | 90 (75.0) | 0.001 ^N |
| Sunscreen reapplication following sweating, n (%) | 68 (51.1) | 50 (41.7) | 0.007 ^N |
| Sunscreen reapplication frequency, n (%) | | | |
| Every 2 hours | 52 (39.1) | 19 (15.8) | N/A |
| Every 4-6 hours | 37 (27.8) | 29 (24.2) | |
| Forget to reapply | 18 (13.5) | 34 (28.3) | |
| No need to reapply | 20 (15.0) | 33 (27.5) | |
| Do not know | 6 (4.5) | 5 (4.2) | |
| Preferred sunscreen SPF, n (%) | | | |
| 50 | 113 (85.0) | 93 (77.5) | |
| 30 | 14 (10.5) | 21 (17.5) | 0.124 ^N |
| 15 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | |
| Do not know | 5 (3.8) | 5 (4.2) | |
| Sunscreen application area, n (%) | | | |
| Face only | 4 (3.0) | 49 (40.8) | <0.001 ^N |
| All areas exposed to the sun | 129 (97.0) | 71 (59.2) | |
| Time intervals spent outside, n (%) | | | |
| Before 10.00 a.m. | 39 (27.9) | 35 (25.0) | 0.523 ^N |
| Between 10.00 a.m. – 4 p.m. | 51 (36.4) | 52 (37.1) | 1.000 ^N |
| After 4 p.m. | 122 (87.1) | 117 (83.6) | 0.302 ^N |

*Statistically significant results are highlighted in bold. Abbreviations: SPF, sun protection factor; N/A, not applicable^N McNemar's test

Parents who achieved higher awareness test scores and followed their physicians' recommendations were found to apply sunscreen to their children more frequently (Table IV). Seventy-six parents (54.3%)

agreed that sun protection during winter/cloudy weather was required (Table I). However, only 31.7% of parents reported applying sunscreen to themselves all year long, while this rate was even lower for their children (12.8%) (p<0.05) (Table III). On the other hand, parents were observed to be more meticulous when choosing sunscreen (considering SPF, ultraviolet spectrum, water resistance and physician suggestions) for their children than for themselves (Table III). Sunscreen reapplication rates in case of swimming or sweating, as well as the frequency of application to all areas exposed to the sun, were also higher in children (p<0.05) (Table III).

Wearing protective clothes was the least frequent strategy in both groups, with a 43.6% rate in children. The parents' knowledge regarding light-coloured and wet clothes was even more inadequate, with only 12.1% and 16.4% of parents answering related questions correctly (Table I).

In total, 81.4% of parents indicated that their children requested sun protection strategies from them. The child's request was found to positively impact the use of sunscreen and sunglasses (Table IV). The use of wide-brimmed hats was more frequent in girls (88.4%) compared to boys (70.4%) (p<0.05). The main reason and barrier for using protective measures were the motivation to prevent sunburn (72.9%) and forgetfulness (41%), respectively (Figures 2 and 3).

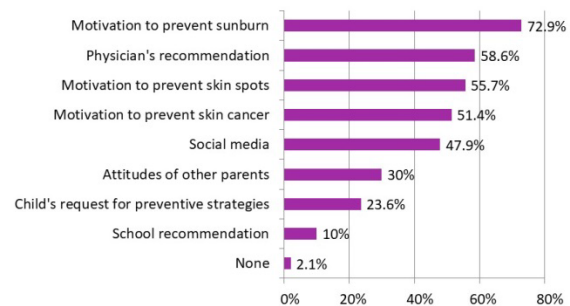


Figure 2. Reasons for using sun protection strategies reported by parents



Figure 3. Barriers to sun protection strategies reported by parents

Sun Protection in Children and Parents

Table IV. Comparison of child and parent-related factors regarding the use of five sun protection strategies in children*

| | Sunglasses | | Seeking shade | | Protective clothes | | Wide-brimmed hat | | Sunscreen | | p-value | p-value |
|---------------------------------------------|------------|----------|---------------|-----------|--------------------|-----------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | | |
| Child-related factors | | | | | | | | | | | | |
| Sex, n | | | | | | | | | | | | |
| Female | 66 | 3 | 61 | 8 | 29 | 40 | 29 | 40 | 57 | 12 | 50 | 19 |
| Male | 67 | 4 | 50 | 21 | 32 | 39 | 32 | 39 | 57 | 14 | 46 | 25 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Sex, n | | | | | | | | | | | | |
| Female | 56 | 4 | 51 | 9 | 21 | 39 | 21 | 39 | 47 | 13 | 41 | 19 |
| Male | 77 | 3 | 60 | 20 | 40 | 40 | 40 | 40 | 67 | 13 | 55 | 25 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Child requesting protective measures, n (%) | 111 (83.5) | 3 (42.9) | 92 (82.9) | 22 (75.9) | 51 (83.6) | 63 (79.7) | 51 (83.6) | 63 (79.7) | 96 (84.2) | 18 (69.2) | 83 (86.5) | 31 (70.5) |
| | | | | | | | | | | | | |
| Parent-related factors | | | | | | | | | | | | |
| Sex, n | | | | | | | | | | | | |
| Female | 111 | 2 | 89 | 24 | 49 | 64 | 49 | 64 | 99 | 14 | 80 | 33 |
| Male | 22 | 5 | 22 | 5 | 12 | 15 | 12 | 15 | 15 | 12 | 16 | 11 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Age, years, median | 35.0 | 37.0 | 35.0 | 33.0 | 34 | 36 | 34 | 36 | 35.0 | 38.5 | 35.0 | 35.5 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Healthcare worker, yes, n (%) | 34 (25.6) | 3 (42.9) | 31 (27.9) | 6 (20.7) | 18 (29.5) | 19 (24.1) | 18 (29.5) | 19 (24.1) | 30 (26.3) | 7 (26.9) | 20 (20.8) | 17 (38.6) |
| | | | | | | | | | | | | |
| Awareness test score, median | 13.0 | 9.0 | 13.0 | 12.0 | 13.0 | 12.0 | 13.0 | 12.0 | 13.0 | 11.0 | 13.0 | 12.0 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Physician's recommendation, n (%) | 90 (67.7) | 1 (14.3) | 74 (66.7) | 17 (58.6) | 42 (68.9) | 49 (62.0) | 42 (68.9) | 49 (62.0) | 78 (68.4) | 13 (50.0) | 67 (69.8) | 24 (54.5) |
| | | | | | | | | | | | | |
| Familial history of skin cancer, n (%) | 4 (3.0) | 0 (0) | 4 (3.6) | 0 (0) | 2 (3.3) | 2 (2.5) | 2 (3.3) | 2 (2.5) | 4 (3.5) | 0 (0) | 2 (2.1) | 2 (4.5) |
| | | | | | | | | | | | | |
| Using sunscreen, yes, n (%) | 119 (89.5) | 1 (14.3) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | | | | | | |
| Using a wide-brimmed hat, yes, n (%) | - | - | 53 (47.7) | 5 (17.2) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | | | | | | |
| Wearing protective clothes, yes, n (%) | - | - | - | - | 22 (36.1) | 5 (6.3) | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | | | | | | |
| Seeking shade during noon, yes, n (%) | - | - | - | - | - | - | - | - | 96 (84.2) | 7 (26.9) | - | - |
| | | | | | | | | | | | | |
| Using sunglasses, yes, n (%) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 85 (88.5) | 29 (65.9) |
| | | | | | | | | | | | | |

*Statistically significant results are highlighted in bold.

^m Mann-Whitney U test / ^x Chi-square test / ^F Fisher's exact test

Discussion and Conclusion

This single-center study emphasizes the role of parents in their children's sun safety practices in Türkiye which has also been explored in different populations in previous literature.^{1-5,7-15} In one of these studies, increasing parental knowledge of sun protection was observed to positively influence the regular application of sun protection strategies for children.⁷ Likewise, awareness test scores were higher in parents who were using sunscreen and seeking shade for their children in our study. Besides, parents' sun protection practices for themselves were linked to the practices of their children in terms of the five main strategies^{3,9}, which was in line with our findings. Furthermore, parents considering themselves as role models for their children were shown to apply sun protection measures more frequently.¹ The children of these parents were also noted to be more vigilant upon sun protection.⁸

Sunscreen was the most preferred sun protection measure (ranging up to 89%) for children by their parents in major reports.^{1,7,10,13} A previous telephone survey conducted on 4217 adolescents and adults demonstrated that sunscreen was considered the most effective strategy.¹⁶ This was linked to sunscreens being the most commonly marketed sun protection products.³ However, it should be noted that sunscreen use is not adequate alone and individuals often fail to apply these products sufficiently.¹⁶ On the other hand, sunscreens were less frequently used in other studies conducted in western and southern Türkiye.^{17,18} The high cost of sunscreens and parents' educational background might account for this difference. Most of the parents in our study had a college or postgraduate degree, which was reflected in their relatively high level of awareness on sun safety and relatively high frequency of utilization of sun protection strategies, particularly sunscreens. Moreover, the increasing awareness regarding sun protection and the rising prevalence of sunscreen use throughout the years, also shown in studies addressing adults¹⁹, might explain the relatively high frequency of sunscreen use in our current study.

Wearing protective clothes was the least frequently implemented strategy for children in our series. Likewise, physical protective measures, particularly long-sleeved shirts, were shown to be preferred less commonly by children with a family history of melanoma.¹³ In a recent Turkish study, authors also reported that this strategy was rarely utilized.¹⁸ More importantly, parents' knowledge regarding the ideal features of protective textiles (dark-coloured) and the protectivity of wet clothes was also relatively low in our study, which in turn means more ineffective protection.

The parents in our study were generally aware of the role of sunglasses in preventing ophthalmic disorders. On the other hand, only 40% answered the tricky question regarding the protective properties of dark lenses correctly (Table I). Besides, the parental use of sunglasses was higher than that of their children. Previous reports mentioned a lower prevalence of sunglasses in children (12.5-31%).^{1-3,10} This was attributed to considering sunglasses as a fashion accessory rather than a protective measure.¹ The higher frequency of the use of sunglasses associated with the child's request in our series might partly be explained by this trendy feature of sunglasses. The high costs of ultraviolet protective sunglasses, also mentioned by the parents as a barrier (Figure 3), might be speculated as a contributing factor for the low rates of children wearing sunglasses. Considering the low level of knowledge regarding dark lenses, the relatively high share of children using sunglasses in our study could be explained by the possible use of nonprotective sunglasses, despite most parents declaring to use sunglasses with ultraviolet protection. Thus, young children's infrequent use of sunglasses would be better than using sunglasses with no ultraviolet protection, which might cause additional damage.

The use of protective measures showed differences among children with regard to sex in some studies. Hats and protective clothes were reported to be more prevalent in boys, whereas sunglasses were in girls.^{1,9,10} On the other hand, no sex-related difference was observed related to protective measures in our series except hats, which were often used by girls, possibly linked to the use of fashionable wide-brimmed hats.

More than half of the study population was aware of the need for sun protection during winter and cloudy weather. In contrast, only a few parents were noted to apply sunscreen all year long for their children. It was also striking that the daily sunscreen application rate was higher in parents than in their children. Salvado et al. reported a similar tendency of caregivers to apply sunscreen only during summer, despite most participants agreeing to use sun protection methods during winter.² Another study conducted on parents of children aged 2-5 years revealed that parents adopted different sun protection behaviors across different seasons and became more vigilant during summer, although they were knowledgeable about sun protection.²⁰

The skin phototype of children was found to be a determinant of sun protection strategies. Several studies reported more strict sun protection in children with fair skin due to the misinterpretation that darker skin was more resistant to solar exposure.^{1,10,12} However, individuals with darker skin phototypes are also prone to ultraviolet damage and, therefore, need

Sun Protection in Children and Parents

sun protection.^{1,21} Conversely, the majority of the parents in our study confirmed that dark skin phototypes also need sun protection, which explains the lack of difference between skin phototypes regarding sun protection strategies.

Our research demonstrated that physicians played an essential role in educating parents regarding sun protection, particularly sunscreens, similar to a previous report.¹⁵ Although there is a vast amount of information available on the internet and social media about sun safety, healthcare professionals need to eliminate misleading information and provide reliable recommendations to their patients. They should also encourage parents to use additional sun protection strategies, as sunscreen was the most focused one, overshadowing the others.^{3,16}

In line with our findings, preventing sunburn was among the main encouraging factors for using sun protection strategies.^{7,11} However, preventing sunburn should not be the only objective, as prolonged time spent under the sun following sunscreen application might result in excessive solar damage even if no sunburn occurs. This might result in tanned skin, which is generally considered a sign of health by most parents.¹⁴ Some parents also claimed that tanning was inevitable for their children despite ideal sun protection during summer.⁴ Our study revealed an inconsistency between the rate of children reported to sunbathe and those who get tanned at the end of summer. In fact, more than half of our participants agreed that they could tan safely by using sunscreen. A recent qualitative study on adults experiencing unintended sunburn despite using sunscreens revealed insufficient reapplication of sunscreen and prolonged exposure to the sun.²² The parents' sunscreen reapplication frequencies for their children were lower in case of sweating compared to swimming, which might be the main reason for the unintentional tanning observed in children in our study.

Forgetfulness, also reported by our participants, was defined as one of the most common barriers to sun protection.^{3,13} This might be overcome by the healthcare professionals considering their positive role in parents' knowledge and attitudes.³ Reminder messages about sun protection sent by physicians following appointments might be beneficial, along with recently developed mobile applications that send notifications.²³ The fear of vitamin D deficiency due to strict sun protection was another factor (reported by 10% of participants in our survey) causing parents to refrain from applying sun protection measures.^{4,24} However, recent literature revealed that optimal sunscreen use does not prevent vitamin D synthesis.²⁴⁻²⁷

The small sample size was the main limitation of our study. Furthermore, there might be a possible response bias regarding the sun protection strategies reported

by parents intending to give socially acceptable answers to the questionnaire. The frequency of sunburn might be underreported due to recall bias. The evaluation of the parents' general sun safety awareness and details regarding sun protection measures, such as SPF, application frequency of sunscreens, and ultraviolet filters of sunglasses, were the main strengths.

Despite parents' moderate-to-high knowledge of the undesirable effects of solar exposure and sun safety measures, there is still room for improvement in sun protection for young children. While sunscreen was the most commonly utilized method, other strategies should be adopted more frequently by parents. In addition to the interventions in children regarding sun safety²⁸, campaigns primarily targeting parents where healthcare professionals play a central role should be planned.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Çanakkale Onsekiz Mart University Clinical Research Ethics Committee

Approval Date: 01.02.2023

Decision No: 2023-03/12

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: Z.K., S.I.M., Ö.K.; Data collection and processing: Z.K., S.I.M., A.T.; Analysis and interpretation of data: Z.K., S.I.M., Ö.K.; Writing of significant parts of the article: Z.K., S.I.M., Ö.K., A.T.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Görig T, Södel C, Pfahlberg AB, et al. Sun protection and sunburn in children aged 1-10 years in Germany: prevalence and determinants. *Children (Basel)* 2021;8:668.
2. Salvado M, Fraga A, Marques DL, et al. Sun exposure in pediatric age: perspective of caregivers. *Children (Basel)* 2021;8:1019.
3. Schlarbaum JP, Lazovich D, Dodd E, Hanson B, Polcari IC. Examination of use and barriers for five sun protection strategies in parents and their children. *Pediatr Dermatol* 2020;37:827-32.
4. Littlewood Z, Greenfield S. Parents' knowledge, attitudes and beliefs regarding sun protection in children: a qualitative study. *BMC Public Health* 2018;18:207.
5. Thoonen K, Schneider F, Candel M, de Vries H, van Osch L. Childhood sun safety at different ages: relations between parental sun protection behavior towards their child and children's own sun protection behavior. *BMC Public Health* 2019;19:1044.
6. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.
7. Johnson K, Davy L, Boyett T, Weathers L, Roetzheim RG. Sun protection practices for children: knowledge, attitudes, and parent behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:891-6.
8. O'Riordan DL, Geller AC, Brooks DR, Zhang Z, Miller DR. Sunburn reduction through parental role modeling and sunscreen vigilance. *J Pediatr* 2003;142:67-72.

9. Dobbins S, Wakefield M, Hill D, et al. Children's sun exposure and sun protection: prevalence in Australia and related parental factors. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:938-47.
10. Klostermann S, Bolte G; GME Study Group. Determinants of inadequate parental sun protection behaviour in their children--results of a cross-sectional study in Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:363-9.
11. Wan M, Hu R, Li Y, et al. Attitudes, beliefs, and measures taken by parents to protect their children from the sun in Guangzhou city, China. *Photochem Photobiol* 2016;92:753-9.
12. Tan MG, Nag S, Weinstein M. Parental use of sun protection for their children--does skin color matter? *Pediatr Dermatol* 2018;35:220-4.
13. Wu YP, Parsons BG, Aspinwall LG, et al. Parent and child perspectives on perceived barriers to child sun protection and their association with sun protection strategies among children of melanoma survivors. *Pediatr Dermatol* 2019;36:317-23.
14. Thoonen K, van Osch L, Drittij R, de Vries H, Schneider F. A qualitative exploration of parental perceptions regarding children's sun exposure, sun protection, and sunburn. *Front Public Health* 2021;9:596253.
15. Alsaidan MS, Alshaimi A, Alanazi ZG, et al. Current practice and beliefs of parents toward sunscreen use for their children: A cross-sectional study. *Prev Med Rep* 2023;34:102237.
16. Koch S, Pettigrew S, Strickland M, Slevin T, Minto C. Sunscreen increasingly overshadows alternative sun-protection strategies. *J Cancer Educ* 2017;32:528-31.
17. Turhan Haktanır N, Yazıcı S. Effect of social, economic, and cultural level of parents on protection of their children from the harmful effects of sunlight [Ebeveynlerin sosyal, ekonomik ve kültürel düzeylerinin çocukları güneşin zararlı etkilerinden koruma üzerine etkileri]. *Çocuk Dergisi* 2008;8:160-5.
18. Sümen A, Öncel S. Sun protection behaviors and its affecting factors in parents of kindergarteners. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* 2021;55:178-83.
19. McKenzie C, Nahm WJ, Kearney CA, Zampella JG. Sun-protective behaviors and sunburn among US adults. *Arch Dermatol Res* 2023;315:1665-74.
20. Hamilton K, Cleary C, White KM, Hawkes AL. Keeping kids sun safe: exploring parents' beliefs about their young child's sun-protective behaviours. *Psychooncology* 2016;25:158-63.
21. Albrecht S, Jung S, Müller R, et al. Skin type differences in solar-simulated radiation-induced oxidative stress. *Br J Dermatol* 2019;180:597-603.
22. O'Hara M, Horsham C, Koh U, Janda M. Unintended sunburn after sunscreen application: An exploratory study of sun protection. *Health Promot J Austr* 2020;31:533-9.
23. Huh J, Lee KJ, Roldan W, et al. Making of Mobile SunSmart: Co-designing a just-in-time sun protection intervention for children and parents. *Int J Behav Med* 2021;28:768-78.
24. Kim S, Carson KA, Chien AL. Prevalence and correlates of sun protections with sunburn and vitamin D deficiency in sun-sensitive individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2664-72.
25. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, et al. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol* 2019;181:1052-62.
26. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, et al. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol* 2019;181:907-15.
27. Feketea GM, Bocsan IC, Tsiros G, et al. Vitamin D status in children in Greece and its relationship with sunscreen application. *Children (Basel)* 2021;8:111.
28. Baig IT, Petronzio A, Maphet B, Chon S. A review of the impact of sun safety interventions in children. *Dermatol Pract Concept* 2023;13:e2023066

İşitme Cihazı Kullanmayan Geriatrik Bireylerin Konuşma Algısı, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Şule ÇEKİÇ¹, Pınar ŞAHİN²

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Yüksek Lisans Programı, Ankara, Türkiye.

ÖZET

Yaşlanmayla birlikte hem fiziksel hem de fonksiyonel pek çok farklılaşmalar olmaktadır. Benzer durum duyuşal işlevlerde de görülmektedir. Bu çalışmada yaşlanmayla meydana gelen genel sağlık durumundaki değişikliklerin konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu prospektif anket çalışmasında işitme cihazı kullanmayan, genel sağlık durumu ile ilgili herhangi bir yakınması olmayan 31 sağlıklı yaşlı yetişkin (60+ yaş) değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise 31 sağlıklı genç yetişkin (18-30 yaş) yer almıştır. Çalışma; Konuşma, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi (KUİK) ölçeği ve SF-12 kısa form yaşam kalitesi anketi kullanılarak dijital platformlar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Yaşlı yetişkinlerde konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyleri ile yaşam kalitesinin fiziksel ve mental bileşenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca KUİK genel toplam puanın yanı sıra konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi boyutlarına ait puanlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yaşlı ve genç yetişkin gruplarının KUİK genel toplam puanlarının, konuşma algısı ve uzaysal algı alt boyutlarına ait puanlarının anlamlı şekilde farklı olduğu ($p<0,05$); işitme kalitesi alt boyutunda ise yaşlı yetişkin bireylerin genç bireylere göre puanlarının daha düşük olduğu fakat istatistiksel farklılığın olmadığı ($p=0,16$) görülmüştür. KUİK genel sonucu, konuşma algısı ve işitme kalitesi alt boyutlarına ait sonuçları ile yaşam kalitesinin fiziksel bileşeni arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler çıkmıştır (sırasıyla: ($r=0,37$; $p=0,03$), ($r=0,37$; $p=0,04$), ($r=0,41$; $p=0,02$)). Yaşlanma ile meydana gelen sağlık problemleri, konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi işitme fonksiyonlarını farklı derecelerde etkileyebilmektedir. Fonksiyonel değerlendirmelerde yaşam kalitesinin farklı bileşenleri ile bunların konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi ile ilişkisi göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlılık. Yaşam Kalitesi. İşitme. İşitsel Faktörler.

Speech Perception, Spatial Perception, Hearing Quality and Quality of Life of Geriatric Individuals who don't Use Hearing Aids

ABSTRACT

Significant physical and functional changes occur with aging. A similar situation also occurs in sensory functions. The aim of this study is to examine the relationship between speech perception, spatial perception, hearing quality and general health quality status of geriatrics. In this prospective questionnaire study, 31 healthy older adults (60+ years) were evaluated. The control group included 31 healthy young adults (between 18-30 years). The study was conducted via digital platforms using the Speech, Spatial Perception and Hearing Quality scale (SSQ) and the SF-12 short form quality of life survey. The relationship between speech perception, spatial perception, hearing quality levels and the physical and mental components of quality of life in older adults was examined. SSQ total score and speech perception and spatial perception sub-dimension scores of the older and younger adult groups were significantly different ($p<0,05$); Regarding the hearing quality sub-dimension, the older adults had lower scores than younger ones, but there was no statistical difference ($p = 0,16$). Positive significant relationships were found between the SSQ general result, speech perception sub-dimension, hearing quality sub-dimension, and the physical component of quality of life (respectively: ($r=0,37$; $p=0,03$), ($r=0,37$; $p= 0,04$), ($r=0,41$; $p=0,02$)). Health problems that occur with aging may affect hearing functions such as speech perception, spatial perception and hearing quality to different degrees. In functional evaluations of hearing, different components of quality of life and their relationship with speech perception, spatial perception and hearing quality should be taken into account.

Keywords: Aging. Quality of Health. Hearing. Auditory Factors.

Geliş Tarihi: 17.Ekim.2024
Kabul Tarihi: 07.Kasım.2024

Tel: +90 505 315 94 78
E-posta: sulecekic@aybu.edu.tr

Dr. Şule ÇEKİÇ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Odyoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye.

Yazarların ORCID Bilgileri:
Şule ÇEKİÇ: 0000-0001-8174-800X
Pınar ŞAHİN: 0009-0001-8614-7200

Yaşamın kaçınılmaz süreçlerinden biri olan yaşlanmayla birlikte kişilerde bedensel ve ruhsal yetilerin, değişik hızlarda da olsa, giderek azaldığı bilinmektedir.¹ Literatürde yaşlılığı tanımlamak için yapılan yaş kategorizasyonları ile ilgili farklı sınıflandırma önerileri bulunmakta,² bunun yanı sıra yaşam ve sağlıkla ilgili değişen dengeler nedeniyle grupların yaş sınırlarının zamanla değişiklik gösterdiği görülmektedir.^{2,3} Yine de genel olarak 30 yaşa kadar olan bireyleri genç yetişkin, 60 yaş üzerindeki bireyleri yaşlı yetişkin ana kategorilerinde değerlendirmek yanlış olmayacaktır. Yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan işitme kaybı (presbiakuzi) sıklıkla 40-45 yaşından sonra görülmeye başlamakta, yaşla birlikte kaybın şiddeti de artmaktadır. İşitme kaybı yaşam kalitesini etkileyen oldukça önemli bir sağlık sorundur. Bu sorun için önemli bir çözüm seçeneği olan işitme cihazı hem kişilerin duymadıkları akustik sinyallere erişmesini sağlamakta hem de yaşam kalitesini arttırmaktadır. Buna rağmen amplifikasyon ihtiyacı olan yaşlı bireylerin sadece yaklaşık %18'inin işitme cihazı kullandığı bilinmektedir.⁴ Oysaki tedavi edilmeyen işitme kayıpları yaşlı bireylerde bilişsel gerilemelere yol açma riski bulunmaktadır.⁵

Normal işitme süreci çok boyutlu işitsel işleme süreçlerini içermektedir. Örneğin konuşmacının mesajını almak ve anlamlandırmak için birçok fonksiyon devrededir ve mesajın içeriği, aktarıldığı ortam ve alıcının işitme özellikleri de bu sürecin temel belirleyicilerindedir. Burada kişilerin mesajla ilgili ve mesajın aktarıldığı ortama ilgili (uzaysal) algı becerileri ve işitme kalitesi kavramları bu fonksiyonları tanımlamak için önemlidir. Daha önceki araştırmalarda yaşlanmayla birlikte işitme duyusunda azalma/bozulma ve ayrıca konuşma üretimi için gerekli olan yapılarda da değişiklikler olabileceği ortaya konmuştur.⁶ Bu çalışma; konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi psikoakustik kavramların incelenmesinin daha ayrıntılı değerlendirmelere olanak sağlayacağı, böylece yaşlanmanın işitme sürecinin farklı boyutlarını nasıl etkilediğinin gösterilebileceği düşüncesiyle gerçekleştirilmiştir. Ayrıca genel sağlık durumu ile bu bileşenlerin doğrudan ilişkili olup olmadığı da araştırmanın ilgi konusudur. Bu nedenlerle, bu çalışmada, genç ve yaşlı işitme cihazı kullanmayan bireylerde konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesini ve genel sağlık durumlarını değerlendirerek farklı yaş gruplarında, yaşlanmayla meydana gelen genel sağlık durumlarındaki değişikliklerin, konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif anket çalışması Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 22.04.24 tarihinde 04-697 karar no.su ile onaylanmıştır. Gönüllülerin bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya yaşları 60 yaş ve üstünde olan 31 yaşlı yetişkin birey (kadın n=19 erkek n=12) katılmıştır. Kontrol grubu olarak ise yaşları 18-30 yaş arası 31 genç yetişkin birey (kadın n=21 erkek n=10) dahil edilmiştir. Yaşlı yetişkin bireylerin çalışmaya katılma kriterleri; 60 yaş ve üstü olmak, işitme cihazı/koklear implant/beyinsapı implantı kullanmıyor olmak, genel sağlık durumu ile ilgili herhangi bir yakınması olmamak, anketi doldurmaya engel bir durumu olmamak şeklinde belirlenmiştir. Genç yetişkin bireylerin çalışmaya katılma kriterleri, 18-30 yaş arası olmak, çalışmaya katılmak için gönüllü olmak, işitme cihazı/koklear implant/beyinsapı implantı kullanmıyor olmak, genel sağlık durumu ile ilgili herhangi bir yakınması olmamak ve anketi doldurmaya engel bir durumu olmamaktır.

Bireylere sosyal medya ve dijital iletişim grupları üzerinden çağrılar yapılarak ulaşılmıştır. Bireylere "Konuşma, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi (KUİK) Ölçeği"⁷ ve "SF-12 (Kısa Form)" yaşam kalitesi anketi Türkçe versiyonu⁸ uygulanmıştır. KUİK ölçeği, Konuşma Algısı (KA), Uzaysal Algı (UA) ve İşitme Kalitesi (İK) olmak üzere üç ana bileşenin değerlendirildiği bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik, güvenilirlik ve norm çalışması Kılıç, N. tarafından 2017 yılında yapılmıştır. Normal işiten bireyler için puanların ortalama değerleri genel KUİK 8,1 (ss=1,1), KA 7,8 (ss=1,4), UA 7,8 (ss=1,3) ve İK 8,5 (ss=1,0) olarak sunulmuştur.⁷

SF-12 (Kısa Form) fiziksel ve mental boyutları içermekte; fiziksel işlevsellik (2 madde), fiziksel rol (2 madde), beden ağrısı (1 madde), genel sağlık (1madde), enerji (1 madde), sosyal işlevsellik (1 madde), duygusal rol (2 madde) ve mental sağlık (2 madde) olmak üzere 8 alt boyut ve 12 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik, güvenilirlik ve norm çalışması Soylu, C.& Kütük, B. tarafından 2022 yılında yapılmıştır. Bu sekiz alt boyut ayrı ayrı puanlanabileceği gibi, ağırlandırılarak (*weighted*) fiziksel ve mental sağlığın genel bir değerlendirmesini sağlayan fiziksel ve mental bileşen özet puanı da sunularak değerlendirmeler yapılabilmektedir.⁸ SF-12'nin bileşenlerinin sosyodemografik özelliklere göre (yaş, cinsiyet vb.) ortalama ve standart sapma değerleri için Soylu, C.& Kütük, B. 2022 yılında yayınladıkları makaleye⁸ başvurulabilir.

Çalışma dijital platformlar üzerinden gerçekleştirilmiş ve bu amaçla Google Formsa aktarılan anketler katılımcılara sosyal medya platformlarından ve dijital iletişim gruplarından ulaştırılmıştır. Anket linkini tıklayan bireylere, formunu doldurmaya başlamadan

Geriatri, Yaşam Kalitesi ve Algı

önce bilgilendirme mesajı sunulmuştur. Böylelikle yönergeyi okumaları, okuyup anladıklarını belirten işaretlemeyi yapmaları sağlanmıştır. Onayın ardından sorular ekranda görünecek şekilde hastalara ulaştırılmıştır. Veriler Google Formsa bağlı bir excell dosyasında otomatik olarak toplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde öncelikle normallik testi yapılmış ve uygun tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Ardından karşılaştırma istatistikleri ile korelasyon analizleri yapılmıştır. Yaşlıların KUIK ölçeği toplam puanı, konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyi ile gençlerin KUIK ölçeği toplam puanı, konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyi arasındaki farkın değerlendirilmesi için nicel değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile normalliklerine, Levene testi ile varyansların homojenliğine bakılmıştır. Parametrik test koşulları her değerlendirilmede sağlandığı için student-t testi yapılmış ve gruplar arası KUIK ölçeği konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi alt puanları ile KUIK ölçeği genel puanı karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar Tablo II'de verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 18-30 yaş arası 31 gönüllü genç yetişkin birey, 60 yaş ve üstü 31 gönüllü yaşlı yetişkin birey olmak üzere toplam 62 birey katılmıştır. Katılımcıların (n=62) 19'u yaşlı kadın, 21'i genç erkektir. Genç katılımcının yaş ortancası 25 (24-26)(yıl), yaşlı katılımcının yaş ortancası 63 (min.-max. 61-74) (yıl)'dır. Demografik bilgiler Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Katılımcıların demografik bilgileri.

| Katılımcı (n=62) | Genç Yetişkin (n=31) | Yaşlı Yetişkin (n=31) |
|------------------|----------------------|-----------------------|
| Kadın n(%) | 21 (%67,75) | 19 (%61,3) |
| Erkek n(%) | 10 (%32,25) | 12 (%38,7) |
| Yaş (Yıl) | | |
| Ortanca (Ç1-Ç3) | 25 (24-26) | 63(61-74) |

Yaşlı yetişkinlerin KUIK ölçeği toplam puanı, konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyi ile genç yetişkinlerin KUIK ölçeği toplam puanı,

konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyi arasındaki farkın değerlendirilmesi için nicel değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması yapılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile normalliklerine, Levene testi ile varyansların homojenliğine bakılmıştır. Konuşma alt puanı yaşlı grupta p=0,29, genç grupta p=0,27, uzaysal algı alt puanı yaşlı grupta p=0,51, genç grupta p=0,26, işitme kalitesi alt puanı yaşlı grupta p=0,09, genç grupta p=0,263 olarak elde edilerek normal dağılıma sahip olduğu bulunmuştur. Parametrik test koşulları her değerlendirilmede sağlandığı için student-t testi yapılmış ve gruplar arası KUIK ölçeği konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi alt puanları ile KUIK ölçeği genel puanı karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. KUIK ölçeği alt başlıkları ve genel puanı karşılaştırması.

| Gruplar | Genç Yetişkin (ort±ss) | Yaşlı Yetişkin (ort±ss) | İstatistik Değerleri* |
|-----------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Konuşma Algısı | 7,5±1,2 | 6,61±1,75 | t=2,35; p=0,02 |
| Uzaysal Algı | 7,55±1,23 | 6,74±1,42 | t=2,37; p=0,02 |
| İşitme Kalitesi | 8,4±1,06 | 7,93±1,5 | t=1,41; p=0,16 |
| Genel | 7,81±1,02 | 7,09±1,43 | t=2,27; p=0,02 |

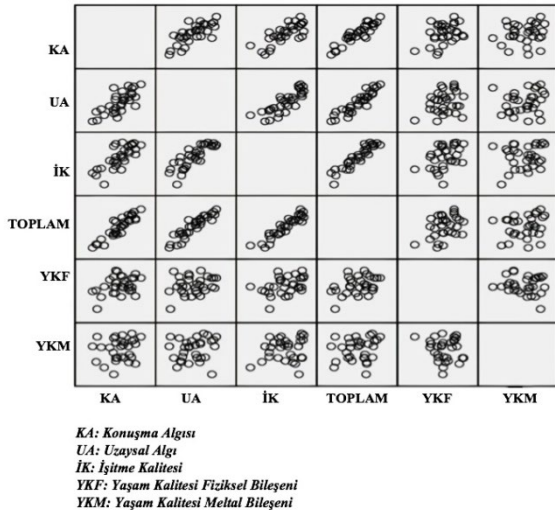
* student-t testi; ort: ortalama; sd= standart sapma

Yaşlı yetişkinlerde konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi düzeyi ile yaşam kalitesi düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Her iki değişken de sürekli olduğundan önce Shapiro-Wilk testi ile normalliklerine bakılmış, her iki değişken normallikleri sağladığından Pearson korelasyon analizi yapılarak ilişki düzeyleri ve anlamlılık değerleri Tablo III'te verilmiştir.

Tablo III. Yaşlı yetişkinlerde KUIK ölçeği alt grupları ile yaşam kalitesinin fiziksel ve mental bileşeni arasındaki ilişki.

| KUIK Ölçeği Alt Grupları | Yaşlı Yetişkinler | | | |
|--------------------------|-------------------|------|----------------|------|
| | Fiziksel Bileşen | | Mental Bileşen | |
| | r | p | r | p |
| Konuşma Algısı | 0,37 | 0,04 | 0,15 | 0,39 |
| Uzaysal Algı | 0,25 | 0,17 | 0,17 | 0,34 |
| İşitme Kalitesi | 0,41 | 0,02 | 0,16 | 0,38 |
| Genel | 0,37 | 0,03 | 0,18 | 0,33 |

Tüm KUIK ölçeği alt grupları ve yaşam kalitesinin fiziksel ve mental bileşeni arasındaki ilişkiyi gösteren veri dağılımı Şekil 1'de gösterildiği gibi elde edilmiştir.



Şekil 1.

Yaşlı yetişkinlerde KUIK ölçeği alt grupları ve yaşam kalitesinin fiziksel ve mental bileşeni arasındaki ilişkiyi (r) gösteren veri dağılımı matrisi.

Tartışma ve Sonuç

Yaşlanmanın getirdiği sağlık sorunları vücuttaki birçok sistemi ve beraberinde bireylerin yaşam kalitesini etkilemektedir. Yaşlanma sürecinde etkilenen bir sistem de işitme sistemidir ve burada konuşma algısı ve uzaysal algı gibi farklı boyutlarda da etkilenme olabilmektedir.⁹ Bu çalışmada yaşlı yetişkinlerin sağlık özelliklerinin işitme sisteminin alt boyutları ile ilişkisi ortaya konmuştur. Yaşlanma ile meydana gelen sağlık problemleri nedeniyle, işitme fonksiyonlarını etkilemediği, işitme fonksiyonları ve bireyin yaşam kalitesi arasında doğrudan pozitif yönlü ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca, yaşlanma ile meydana gelen sağlık problemleri, konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi işitme fonksiyonlarını farklı derecelerde etkileyebileceği ortaya konmuştur.

İşitme kaybı ve bilişsel gerilemeler/bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilen teorilerden biri bilişsel yük teorisidir. Bilişsel yük teorisine göre, işitme kaybı olduğunda bilişsel dejenerasyona neden olabilmekte bununla birlikte konuşma algısı için bilişsel kaynaklara daha çok ihtiyaç olmaktadır.¹⁰ İşitme kaybıyla karşılaşan bireyler konuşmayı anlamak için daha fazla dikkat ve dinleme çabası sarf etmek zorundadır.¹¹ Ayrıca insanlar, nesnelere ve çevre arasındaki karşılıklı ilişkileri içeren zihinsel imgeler, mekânsal hafıza gibi temsilleri kapsayan uzamsal biliş işlevlerinde de yaşla birlikte azalma meydana gelmektedir. Bu durum bireylerin günlük yaşamdaki hareketlerini kısıtlayabilir.¹² Yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan işitme kaybı, bireylerin hem günlük yaşam faaliyetlerine hem de iletişim becerilerine etki ederek yaşam kalitesi ile ilgili pek

çok sorun oluşturabilir.^{13,14,15} İletişim sürecinin en önemli unsurlarından biri olan işitmenin; konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi farklı psikoakustik boyutları olduğunu daha önce belirtmiştik. Yaşlı yetişkinlerde işitme kaybı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, işitme kaybının kişide yaşamın birçok alanını (fiziksel, duyuşsal, çevresel, sosyal ve emosyonel) olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini azaltan olumsuz bir ilişkisinin olduğu daha önce gösterilmiştir.^{13,14,16} Bu çalışmada da konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesinin cihaz kullanmayan yaşlı yetişkinlerde ne düzeyde olduğu değerlendirilmiş olup, bu alt boyutların yaşam kalitesinin fiziksel ve mental bileşenleri ile ilişkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Nitekim yaşlı ve genç yetişkin gruplarının KUIK genel toplam puanlarının, konuşma algısı ve uzaysal algı alt boyutlarına ait puanlarının anlamlı derecede farklılaştığı ancak işitme kalitesinin ise hem genç yetişkinlerde hem de işitme cihazı kullanmayan yaşlı yetişkinlerde benzer olduğu görülmüştür. Yaşlanmanın etkisi için önemli ipucu sağlamıştır ve ayrıca alt boyutlu değerlendirmenin önemine işaret etmiştir.

Sağlıklı genç yetişkin bireylerle yaşlı bireylerin konuşma eşikleri ve konuşma algılarının değerlendirildiği çalışmada gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu, özellikle gürültü varlığında bu farkın daha da belirginleştiği raporlanmıştır.¹⁷ Bu durumun asıl temelini oluşturan şeyler birisi işitme eşiklerinin ortaya konduğu gibi yaşlı bireylerin işitme eşiklerinin genç bireylerle göre daha yüksek elde edilmesi¹⁸ olabilir. Bu çalışmada biz katılımcıların saf ses işitme eşiklerini araştırmadık ancak yaşlanmayla birlikte meydana gelen fiziksel ve mental değişimin konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi ile olan ilişkisini araştırdık. Nitekim konuşma algısı ve işitme kalitesinin yaşam kalitesinin fiziksel bileşenleri ile ilişki olduğu sonucuna ulaştık. Her ne kadar daha önceki çalışmalarda işitme kaybının yaşam kalitesini doğrudan etkilediği gösterilmiş olsa da¹⁹ yaşlanma ile meydana gelen değişimlerin hem fiziksel hem mental boyutta göz önüne alınmasının ve bunların konuşma algısı, işitme kalitesi ve uzaysal algıyı nasıl etkilediğini ayrı ayrı ele almak değerlidir.

Yaşlanma ile ortaya çıkan işitme kaybı, merkezi işitsel işleme becerilerini zayıflatabilmektedir. Merkezi işitsel işleminin zayıflaması ise bilişsel zayıflamayı beraberinde getirebilir. Araştırmalarda da işitme kaybının yaşam kalitesini doğrudan etkilemesinin yanında bilişsel ve fiziksel yaşlanmayı da hızlandırdığı¹⁹ bildirilmektedir. Dolayısıyla konuşma ve konuşma algısında yaşanan zorluklar yaşlanma ile meydana gelen bir durum olmaktadır. Gürültülü ortamlarda, konuşmanın hızı arttığında, ortam yankılı olduğunda karşılaşılan zorluklar da artmaktadır. İşitme kalitesi ve konuşma anlaşılabilirliğinin

Geriatri, Yaşam Kalitesi ve Algı

azalması beraberinde iletişim problemleri meydana getireceği için sosyal, mesleki ve eğitimsel faaliyetlerde çekilmelerle sonuçlanabilmektedir. Bu durum ise yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir.²⁰ Bu nedenle özellikle yaşlı yetişkinlerin işitme değerlendirmelerinde mutlaka alt boyutların da ele alınması; konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi boyutların ayrıntılı değerlendirilerek ihtiyaç duyulan noktalarda desteklenmeleri çok önemli olacaktır.

Yaşlı yetişkinlerin işitme kaybı tanı, tedavi/terapi ve de takip süreçlerinde fonksiyonel değerlendirilmesine yönelik çok kritik bilgilere işaret eden bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki bireylerin işitme özelliklerinin değerlendirilmiş olmaması ve işitme eşiklerinin değişken olarak ele alınmamış olmasıdır. İkinci olarak ise yaşlanmanın işitme sistemi üzerindeki etkilerinin diğer objektif ve subjektif test araçları ile değerlendirilmemiş olması sıralanabilir. Ancak sağlıkta yaşam kalitesi ve fonksiyonel pek çok değerlendirme kişilerin kendi bildirdiği değerlendirme araçlarıyla hızlı ve etkin şekilde yapılabildiği için bu çalışma kişilerin kendi doldurduğu anketlerle gerçekleştirilmiştir. Gelecek çalışmalarda cihaz kullanan grupların da dahil edildiği yaşlanmanın işitme sistemi üzerindeki etkilerinin diğer objektif ve subjektif test araçları ile incelendiği çalışmalar faydalı olacaktır. Bu çalışma işitme cihazı kullanmayan yaşlı bireyler ile yapılan bu çalışma yaşlanmanın meydana getirdiği fiziksel ve mental etkilerin konuşma, uzaysal algı ve işitme kalitesi üzerindeki etkilerini işitme cihazı ile rehabilite edilmediğinde yaşlılıkla birlikte etkilenen durumların bu alt başlıklar üzerindeki etkisi üzerine ışık tutması açısından değerlidir.

Sonuç olarak: Yaşlanma beraberinde çeşitli sağlık problemleri meydana getirmektedir ve bunlardan biri olan presbiakuzi pek çok farklı boyutuyla işitme duyusunu etkilemektedir. Presbiakuzide işitme cihazının bireylerin yaşam kalitesini arttırdığı ancak kullanımının az olduğu bilinmektedir.⁴ Oysaki işitme kaybının tedavi edilmemesi işitsel işleme becerilerini ve bilişsel işlevlerin de azalmasına neden olabilmektedir. Bu anket çalışmasında yaşlı ve genç yetişkinlerin KUIK genel toplam puanlarının, konuşma algısı ve uzaysal algı alt boyutlarına ait puanlarının anlamlı şekilde farklı olduğu, KUIK genel sonucu, konuşma algısı ve işitme kalitesi alt boyutlarına ait sonuçları ile yaşam kalitesinin fiziksel bileşeni arasında pozitif yönde anlamlı ilişki içinde olduğu görülmüştür. Yaşlanma ile meydana gelen sağlık problemleri, konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi gibi işitme fonksiyonlarını farklı derecelerde etkileyebilmektedir. Fonksiyonel değerlendirmelerde yaşam kalitesinin farklı bileşenleri ile bunların konuşma algısı, uzaysal algı ve işitme kalitesi ile ilişkisi göz önüne alınmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: AYBU Sağlık Bilimleri Etik Kurulu

Onay Tarihi: 22.04.24

Karar No: 04-697

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.Ç. ve P.Ş.; Veri toplama ve işleme: P.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.Ç., P.Ş.; Makalenin yazılması: P.Ş., Ş.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kuzu A, Aydın C, Yıldız M, Erik HE, Keskinçilik HG, Aslan D, et al. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi'nde Yaşlanma İle İlgili Seçilmiş Bazı Ölçütlerin Değerlendirilmesi. *STED*. 2018;28:17-27.
2. de MENEZES LM, Das Neves BM, Motta BB, Azeredo F, Quintão CCA. Life cycle phases: Literature review and new classification proposal for application in healthcare. *Dental Press J Orthod*. 2023;28(5).
3. Geifman N, Cohen R, Rubin E. Redefining meaningful age groups in the context of disease. *Age (Omaha)*. 2013 Dec;35(6):2357-66.
4. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):292-3.
5. Wei J, Hu Y, Zhang L, Hao Q, Yang R, Lu H, et al. Hearing impairment, mild cognitive impairment, and dementia: A meta-analysis of cohort studies. Vol. 7, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. S. Karger AG; 2017. p. 440-52.
6. Tucker B V., Ford C, Hedges S. Speech aging: Production and perception. Vol. 12, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
7. Kılıç N, Şahin Kamışlı Gİ, Gündüz B, Bayramoğlu İ, Kemalioğlu YK. Turkish Validity and Reliability Study of the Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Oct 15;59(3):172-87.
8. Soyul C, Küçük B. Reliability and Validity of the Turkish Version of SF-12 Health Survey. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2022 Mar 1;33(2):108-17.
9. Davis A, McMahon CM, Pichora-Fuller KM, Russ S, Lin F, Olusanya BO, et al. Aging and hearing health: The life-course approach. Vol. 56, *Gerontologist*. Gerontological Society of America; 2016. p. S256-67.
10. Hoff M, Skoog J, Bodin TH, Tengstrand T, Rosenhall U, Skoog I, et al. Hearing Loss and Cognitive Function in Early Old Age: Comparing Subjective and Objective Hearing Measures | Enhanced Reader. *Gerontology*. 2022;69(6):694-705.
11. Uchida Y, Sugiura S, Nishita Y, Saji N, Sone M, Ueda H. Age-related hearing loss and cognitive decline — The potential mechanisms linking the two. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Feb 1;46(1):1-9.
12. Kléncklen G, Després O, Dufour A. What do we know about aging and spatial cognition? Reviews and perspectives. Vol. 11, *Ageing Research Reviews*. 2012. p. 123-35.
13. Polku H, Mikkola TM, Rantakokko M, Portegijs E, Törmäkangas T, Rantanen T, et al. Hearing and Quality of Life among Community-Dwelling Older Adults. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. 2018 Mar 2;73(3):543-52.
14. Hogan A, O'Loughlin K, Miller P, Kendig H. The health impact of a hearing disability on older people in Australia. *J Aging Health*. 2009 Dec;21(8):1098-111.

15. Zhang S, Moyes S, McLean C, Searchfield G, Welch D, Jacobs R, et al. Self-reported hearing, vision and quality of life: Older people in New Zealand. *Australas J Ageing*. 2016 Jun 1;35(2):98–105.
16. Zhang S, Moyes S, McLean C, Searchfield G, Welch D, Jacobs R, et al. Self-reported hearing, vision and quality of life: Older people in New Zealand. *Australas J Ageing*. 2016 Jun 1;35(2):98–105.
17. Weissgerber T, Müller C, Stöver T, Baumann U. Age Differences in Speech Perception in Noise and Sound Localization in Individuals With Subjective Normal Hearing. *Front Psychol*. 2022 Apr 15;13.
18. Wiley TL, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS, Klein R, Klein BEK. Aging and high-frequency hearing sensitivity. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1998;41(5):1061–72.
19. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue QL, Harris TB, Purchase-Helzner E, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013 Feb 25;173(4):293–9.
20. Lee JY. Aging and speech understanding. Vol. 19, *Korean Journal of Audiology*. Korean Audiological Society; 2015. p. 7–13.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Biyolojik Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

Ali EKİN, Salim MISIRCI, Zeynep YAĞBASAN, Belkıs Nihan COŞKUN,
Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN

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

ÖZET

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskelette yapısal bozukluklara ve fonksiyonel kısıtlılıklara yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyici doğası, hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomlarla beraber görülebilen kompleks bir klinik tabloya neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, AS hastalarında hastalık aktivitesi ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 153 hasta üzerinde kesitsel bir analiz gerçekleştirilmiştir. Hastalık aktivitesi Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve fonksiyonel durum Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile ölçülmüştür. Depresyon ve anksiyete düzeyleri Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi ise SF-36 formu ile değerlendirilmiştir. BASDAI ≥ 4 olan hastalarda fiziksel fonksiyon ($p = 0.006$), sosyal fonksiyon ($p = 0.001$), fiziksel rol güçlüğü ($p = 0.013$), emosyonel rol güçlüğü ($p = 0.024$) ve ağrı ($p = 0.001$) gibi SF-36 alt boyutlarında anlamlı düşüşler saptanmıştır. Ancak, depresyon ve anksiyete skorları ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. BASDAI ve BASFI ile psikolojik semptomlar arasında korelasyon bulunmamıştır. Yüksek hastalık aktivitesinin AS hastalarının yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz etkilediği gözlenmiştir. Ancak biyolojik tedavi altında depresyon ve anksiyete düzeylerinde artış olmaması, tedavinin psikolojik semptomları kontrol edebildiğini düşündürmektedir. AS hastalarında hastalık aktivitesinin yaşam kalitesine olumsuz etkileri açıkça görülmektedir. Biyolojik tedavi, depresyon ve anksiyeteyi kontrol altında tutarak, yaşam kalitesini desteklemektedir. AS yönetiminde bütüncül bir yaklaşım önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit. Depresyon. Anksiyete. Aktivite. BASDAI. BASFI.

Relationship of Depression, Anxiety and Quality of Life with Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Biological Therapy

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that leads to structural damage and functional limitations in the axial skeleton. The progressive nature of the disease often results in a clinical picture where psychiatric symptoms, such as depression and anxiety, frequently co-occur. The aim of this study is to investigate the relationship between disease activity, depression, anxiety, and quality of life in patients with AS. A cross-sectional analysis was conducted on 153 patients diagnosed with AS according to the Modified New York criteria. Disease activity was assessed using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and functional status was evaluated with the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Depression and anxiety levels were measured using the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire. In patients with BASDAI ≥ 4 , significant decreases were observed in several SF-36 domains, including physical function ($p = 0.006$), social function ($p=0.001$), physical role limitation ($p=0.013$), emotional role limitation ($p=0.024$), and pain ($p=0.001$). However, no significant difference was found between disease activity and depression or anxiety scores. Additionally, no correlation was observed between BASDAI or BASFI and psychological symptoms. It was noted that higher disease activity has a markedly negative impact on the quality of life in AS patients. However, the absence of an increase in depression and anxiety levels in patients under biological treatment suggests that these therapies may help control psychiatric symptoms. The detrimental effect of disease activity on quality of life in AS patients is evident. Biological treatments, by controlling depression and anxiety, appear to support better quality of life. A holistic approach is essential in the management of AS.

Keywords: Ankylosing spondylitis. Depression. Anxiety. Activity. BASDAI. BASFI.

Geliş Tarihi: 13.Ekim.2024
Kabul Tarihi: 08.Kasım.2024

Dr. Ali EKİN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa Türkiye.
Tel.: 0536 520 57 72
E-posta: aliekin49@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293
Salim MISIRCI: 0000-0002-9362-1855
Zeynep YAĞBASAN: 0000-0003-1373-6140
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz Pehlivan: 0000-0002-7054-5351

Ankilozan spondilit (AS); aksiyel iskeleti etkileyen, karakteristik inflamatuvar bel ve sırt ağrısına neden olan kronik, sistemik bir romatizmal hastalıktır. Hastalığın ilerleyici doğası, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olabilir¹. AS'nin deformitelere yol açması ve iş gücü kaybı oluşturması, hastalarda sıkça psikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Mevcut çalışmalar, hastalık seyri boyunca bu hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların sıklıkla eşlik ettiğini göstermektedir²⁻⁵. AS hastalarında yapılan ruhsal durum araştırmaları, genel popülasyona kıyasla daha yüksek semptom düzeyleri bildirmiştir^{6,7}. Karan ve arkadaşlarının çalışmasında AS hastalarında hafif depresyon belirtileri görülmüşken⁸, Barlow ve arkadaşları AS hastalarının yaklaşık üçte birinde ciddi depresyon belirtileri saptamıştır⁶.

Yaşam kalitesini değerlendiren Short Form-36 (SF-36), Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve Türkçe versiyonu da geçerlilik-güvenirlilik testinden geçirilmiştir. SF-36'nın genel sağlık değerlendirmesinde önemli bir araç olduğu gösterilmiştir. Bu ölçek, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel ve emosyonel rol kısıtlılığı, mental sağlık, enerji, ağrı ve genel sağlık algısı gibi sekiz boyutu değerlendiren 36 maddeden oluşur. Ayrıca AS hastalarının yaşam kalitesinde, fiziksel ve mental sağlıklarında SF-36'ya göre belirgin bir düşüş olduğu da başka çalışmalarda vurgulanmıştır⁹. Aynı çalışmada hayat kalitesiyle ilişkili prediktif faktörlerin varlığının fonksiyonel kapasite ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu, bunları azaltmanın erken ve yeterli hastalık yönetimini kapsadığı belirtilmiştir⁹.

AS'de hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik durum arasındaki ilişkinin anlaşılması, hastaların iyilik hali ve yaşam kalitesini artıracak yeni müdahaleler ile bakım yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, bu çalışmada daha zor bir hasta grubu olan biyolojik tedavi alan AS hastalarında hastalık aktivitesi ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri şöyledi: 18 yaş ve üstünde olmak, Modifiye New York sınıflandırma kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılmış olmak, halen AS tedavisi için bir biyolojik hastalık modifiye edici ilaç kullanmak (bHMEİ), kullanılan bHMEİ'nin en az üç aydır kullanılıyor olması ve çalışmaya katılmaya gönüllü olup onam vermek. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, şu an kullandığı bHMEİ, daha önce kullandığı bHMEİ ler, eğitim durumları,

aylık hane gelirleri, sigara içme durumu, meslekleri, AS başlangıç yaşları, hastalık süresi (yıl), şikayetlerinin başlamasıyla ile tanı arası geçen süre (ay), HLA B27 durumu, entezit ve daktilit varlığı, eşlik eden psöriazis (PsO), üveit, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), İBH türü, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, hiperlipidemi (HL), kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı, disritmi ve malignite gibi komorbiditeleri, varsa depresyon ya da anksiyete tanıları ve çalışmaya katılma zamanındaki C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hasta tarafından doldurulan anket formu ve daha sonra retrospektif olarak bakılan hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Hastalık aktivitesi Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - (BASDAI)] ile fonksiyonel durumu ise Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - (BASFI)] ile değerlendirildi. Hastaların depresyon ve anksiyete durumunu tespit etmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanıldı. Hastaların genel sağlık durumu ve yaşam kalitesini değerlendirmek için ise Short Form-36 (SF-36) kullanıldı.

Kullanılan ölçekler

Hastaların demografik özelliklerini içeren form dışında BASDAI, BASFI, SF-36, BDÖ ve HADÖ kullanıldı.

BASDAI

BASDAI, yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin 5 majör semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan, hastanın geçen haftadaki hastalık aktivitesini ölçen bir ankettir. Sabah tutukluğu, hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal vizüel analog skala (VAS) üzerine işaret koyarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer soruların toplam skoru ile toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir.

BASFI

BASFI ile hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçülür. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla baş edebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cmlik VAS üzerinde işaretler. On sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır^{10,11}.

Ankilozan Spondilitte Depresyon

HADÖ

HADÖ, hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılan bir öz-bildirim ölçeğidir. Bu ölçek, psikiyatrik olmayan hastalarda psikolojik morbiditeyi (anksiyete ve depresyon) değerlendirmek için geliştirilmiştir. HADÖ, genel tıbbi popülasyonlarda yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış bir araçtır. Ölçek toplam 14 sorudan oluşur. 7 soru anksiyete (HADÖ-A), 7 soru ise depresyon (HADÖ-D) düzeyini ölçer. Her bir madde 0 ile 3 arasında puanlanır. Bu puanlamalar sonucunda, hem anksiyete hem de depresyon için toplam puanlar elde edilir. Anksiyete alt ölçeği (HADÖ-A), kişinin genel anksiyete düzeyini ölçerken, Depresyon alt ölçeği (HADÖ-D) ise kişinin depresyon belirtilerini ölçer. 0-7 arası puanlar normal düzeyde anksiyete ya da depresyonu, 8-10 arası puanlar sınırdaki (subklinik) anksiyete ya da depresyon gösterirken, 11 ve üzeri puanlar ise klinik olarak anlamlı anksiyete ya da depresyonu gösterir¹².

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), bireylerin kendilerinin doldurabileceği bir öz-bildirim ölçeğidir. Depresyon belirtilerinin yanı sıra bireyin yaşam kalitesini, işlevselliğini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için de kullanılır. Aaron Beck'in bilişsel teorisine dayanan BDÖ, depresyonu bilişsel ve davranışsal süreçler çerçevesinde ölçer. Depresyonun bilişsel belirtilerine (olumsuz düşünce kalıpları, umutsuzluk gibi) odaklanması, ölçeğin özgün yönlerinden biridir. Toplam 21 maddeden oluşur ve her madde depresyonun belirli bir semptomunu veya özelliğini ölçer. Bu semptomlar arasında suçluluk duygusu, umutsuzluk, sosyal geri çekilme, yorgunluk, uykusuzluk gibi depresyona özgü belirtiler yer alır. Her madde, 0 ile 3 arasında puanlanır (0: Belirti yok, 1: Hafif düzeyde belirti, 2: Orta düzeyde belirti, 3: Şiddetli belirti). Daha yüksek puanlar, daha şiddetli depresif belirtilere işaret eder. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişir ve puan aralıkları depresyonun şiddetini belirler (0-9: Minimal depresyon, 10-16: Hafif depresyon, 17-29: Orta derecede depresyon, 30-63: Şiddetli depresyon)¹³.

Short Form-36

Short Form-36 (SF-36), genel sağlık durumunu değerlendiren çok boyutlu bir anket formudur. Fiziksel ve mental sağlıkla ilişkili çeşitli alanlarda bireylerin yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilmiştir. SF-36, 36 sorudan oluşur ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilgili 8 farklı boyutta değerlendirme yapar.

1. Fiziksel Fonksiyon: Bireyin günlük fiziksel aktiviteleri (yürüme, merdiven çıkma gibi) ne ölçüde yapabildiğini değerlendirir.
2. Sosyal Fonksiyon: Bireyin sosyal yaşamda karşılaştığı fiziksel veya emosyonel sorunlar nedeniyle sınırlanmaları ölçer.

3. Fiziksel Rol Güçlüğü: Fiziksel sağlık sorunlarının iş, ev işleri gibi günlük roller üzerindeki olumsuz etkisini değerlendirir.
4. Emosyonel Rol Güçlüğü: Duygusal sağlık sorunlarının kişinin sosyal ve profesyonel rollerini ne ölçüde sınırladığını belirler.
5. Ruhsal Sağlık: Bireyin anksiyete, depresyon, mutluluk gibi ruh sağlığı ile ilgili genel durumunu değerlendirir.
6. Enerji ve Vitalite: Bireyin kendini enerjik veya yorgun hissetme derecesini ölçer.
7. Ağrı: Bireyin yaşadığı ağrı düzeyini ve bu ağrının günlük aktivitelerini ne ölçüde kısıtladığını değerlendirir.
8. Genel Sağlık Algısı: Bireyin genel sağlık durumuna dair kendi algısını değerlendirir.

SF-36'nın her bir alt boyutu 0 ile 100 arasında puanlanır. 0 en kötü sağlık durumu, 100 ise en iyi sağlık durumunu ifade eder. Puanlar, her bir sağlık boyutu için ayrı ayrı hesaplanır ve yüksek puanlar daha iyi sağlıkla ilişkilendirilir. SF-36, hem klinik popülasyonlarda hem de sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarla geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir¹⁴.

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.08.2024 tarih ve 2024-13/39 sayılı kararıyla onay alınmış olup, çalışmaya katılan tüm hastalardan çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın gücü için yapılan hesaplamada; Cohen's d 0.5 etki gücü, % 95 güven aralığı ve %80 güç ile istatistiksel olarak anlamlı çıkabilmesi için gerekli minimum örneklem genişliği her bir grupta en az 44 olarak hesaplandı. Ayrıca parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerin uygulanabilmesi için, parametrik istatistiksel yöntemler için hesaplanan minimum örneklem genişliğinin %15 fazlasıyla çalışılması hesaplanarak; BASDAI < 4 olan grupta minimum 50, BASDAI ≥ 4 olan grupta yine 50 olmak üzere toplamda minimum 100 hastayla çalışılması planlandı. Sürekli verilerin normal dağılım varsayımı için Kolmogorov-Smirnov ve/veya Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama ± standart sapma (minimum, maksimum, median) ile, normal dağılım göstermiyorsa median (Interquartile Range) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler için ise n (%) kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin her iki grupta karşılaştırılması için Independent Samples t test, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin her iki grupta karşılaştırılması için ise Mann-Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon için Pearson ve/veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 28.0

yazılım paketi (Statistical Package for Social Sciences for Windows, sürüm 28.0.1, IBM Corp, Armonk, NY, ABD, 2021) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 153 hasta dahil edildi. Hastaların 48 (% 31.37)'inin BASDAI değeri dörtten büyüktü. Hastalar BASDAI değerine göre ($BASDAI < 4$ ve $BASDAI \geq 4$) iki gruba ayrıldı. Bu hastaların tüm klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri birbiriyle karşılaştırıldı. $BASDAI \geq 4$ olan grupta çalışmaya alındığında sekukinumab kullanımı ($p=0.019$) ve daha önce sekukinumab kullanımı ($p=0.006$) ile BASFI değeri ($p=0.001$) $BASDAI < 4$ olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer tüm özellikler benzer saptandı (Tablo I). Hastalığı aktif ($BASDAI \geq 4$) olan grup ile aktif olmayan grup ($BASDAI < 4$) arasında depresyon ve anksiyete varlığı için yapılan BDÖ ($p=0.128$), HADÖ-D ($p=0.987$) ve HADÖ-A ($p=0.353$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo II). Hastaların yaşam kalitesi ve sağlık durumları için SF-36 alt boyutları karşılaştırıldı. Fiziksel fonksiyon ($p=0.006$), sosyal fonksiyon ($p=0.001$), fiziksel rol güçlüğü ($p=0.013$), emosyonel rol güçlüğü (0.024), enerji ve vitalite ($p=0.020$) ve ağrı ($p=0.001$) skorları $BASDAI \geq 4$ olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Ruhsal sağlık ($p=0.304$) ve genel sağlık ($p=0.419$) alt boyutlarında ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo III).

Hastalık aktivite ve fonksiyon ölçekleriyle BDÖ, HADÖ-D, HADÖ-A ve SF-36 alt boyutlarıyla ilişki olup olmadığını gözlemek için yapılan korelasyon analizinde, BASDAI ve BASFI ölçekleriyle BDÖ, HADÖ-D ve HADÖ-A arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Ayrıca BDÖ, HADÖ-D ve HADÖ-A ile CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, toplam kullanılan biyolojik HMEİ sayısı ve hastalık süresi arasındaki ilişkiyi saptamak yapılan korelasyon analizinde eritrosit sedimentasyon hızı ile BDÖ ($r=0.278$, $p=0.001$), HADÖ-D ($r=0.202$, $p=0.012$) ve HADÖ-A ($r=0.224$, $p=0.005$) arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. SF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon ($r=-0.199$, $p=0.014$), sosyal fonksiyon ($r=-0.285$, $p=0.001$), fiziksel rol güçlüğü ($r=-0.188$, $p=0.020$), emosyonel rol güçlüğü ($r=-0.189$, $p=0.020$), enerji ve vitalite ($r=-0.194$, $p=0.016$) ve ağrı ($r=-0.318$, $p=0.001$) ile BASDAI arasında negatif korelasyon saptandı. BASFI ile fiziksel fonksiyon ($r=-0.173$, $p=0.033$) ve ağrı ($r=-0.191$, $p=0.018$) arasında negatif korelasyon gözlemlendi (Tablo IV). BDÖ, HADÖ-D, HADÖ-A ve SF-36 arasında korelasyon olup olmadığıyla ilgili yapılan analizde tüm ölçekler ve alt boyutları arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo V ve VI).

Tartışma ve Sonuç

AS, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalık olup, hem mental hem de fiziksel sağlığı ciddi şekilde etkileyebilir. Hastaların depresyon ve anksiyete riskini artırarak yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Çalışmamızda, biyolojik bHMEİ kullanan AS hastalarında hastalık aktivasyonu ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bulgularımız, özellikle BASDAI skoru yüksek olan hastalarda yaşam kalitesinin fiziksel ve sosyal boyutlarında anlamlı düşüşler olduğunu göstermiştir. Özellikle SF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji-vitalite ve ağrı arasında belirgin fark gözlenmiştir. Buna karşın, depresyon (BDÖ ve HADÖ-D), anksiyete (HADÖ-A) oranlarında anlamlı bir artış tespit edilmemiştir.

Çalışmalarda depresyon ve anksiyete oranı genel nüfusa oranla AS hastalarında daha yüksek gözlenmiştir^{6,7}. Yaşam kalitesi ve psikolojik durum ile AS arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar vardır^{2,6,7,15-17}. Psikolojik sorunları olan hastaların fiziksel hastalıklarıyla başa çıkma güçleri azalmıştır ve tedavi ve rehabilitasyon programlarına gönüllü katılımları olumsuz yönde etkilenmektedir. Psikiyatrist olmayan klinisyenler psikolojik bozuklukları göz ardı edebilir ve hızlı bir tarama aracı olan HADÖ ve BDÖ, kısa sürede risk gruplarının belirlenmesine yardımcı olabilir¹⁸. Barlow ve arkadaşları⁶, AS hastalarının %31'inde depresyon bulmuştur. Eren ve arkadaşları, Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeğini kullanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AS' de daha yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete bulmuştur¹⁹. 18 aylık bir takip çalışmasında Martindale ve arkadaşları, anksiyete puanlarının stabil olmadığını ve zamanın AS hastalarında anksiyete puanları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu öne sürmüştür⁷. Birçok çalışma anksiyete ve depresyonun aynı hastada sıklıkla örtüşüğünü ve bir arada bulunduğunu ve birbirini kolaylaştırdığını göstermiştir²⁰.

AS' de hastalık aktivitesiyle depresyon ve anksiyete arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda, hem BASDAI hem BASFI değeri yüksek olan grupta depresyon ve anksiyetenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{15,21,22}. Çalışmamızda ise BASDAI değeri dört ve üstünde olup biyolojik tedavi alan AS hastalarında hem anksiyete hem de depresyon oranında istatistiksel anlamlı bir artış gözlenmedi. Yapılan bazı çalışmalarda BASDAI ile depresyon arasında pozitif yönde bir korelasyon gözlenmişken²², çalışmamızda BASDAI ve BASFI ile BDÖ, HADÖ-D ve HADÖ-A arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Çin'de yapılan bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde korelasyon

Ankilozan Spondilitte Depresyon

Tablo I. Hastalığı aktif olan (BASDAI \geq 4) grupla aktif olmayan (BASDAI $<$ 4) grubun demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

| | Tüm hastalar (n=153) | BASDAI \geq 4 (n=48) | BASDAI $<$ 4 (n=105) | p değeri |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| Yaş, Ort. \pm Std.Sapma (Min., Mak., Median) | 43.0 (13.0) | 43.0 (12.50) | 43.0 (13.0) | 0.914 |
| Cinsiyet, K/E n(%) | 43 / 110 (28.10 / 71.90) | 15 / 33 (31.25 / 68.75) | 28 / 77 (26.67 / 73.33) | 0.558 |
| Medeni hali, B/E n(%) | 30 / 123 | 11 / 37 (22.90 / 77.10) | 19 / 86 (18.10 / 81.90) | 0.486 |
| Şigara, n (%) | 66 (43.10) | 17 (35.40) | 49 (46.70) | 0.192 |
| Gelir durumu (TL), n(%) | | | | |
| <20.000 | 25 (16.309) | 10 (20.80) | 15 (14.30) | 0.184 |
| \geq 20.000-40.000 | 62 (40.50) | 18 (37.50) | 44 (41.90) | |
| \geq 40.000-60.000 | 49 (32.0) | 14 (29.20) | 35 (33.30) | |
| \geq 60.000-80.000 | 11 (7.20) | 4 (8.30) | 7 (6.70) | |
| \geq 80.000-100.000 | 4 (2.60) | 0 | 4 (3.80) | |
| \geq 100.000 | 2 (1.30) | 2 (4.20) | 0 | |
| Eğitim durumu, n(%) | | | | |
| İlkokul | 30 (19.60) | 10 (20.80) | 20 (19.0) | 0.567 |
| Ortaokul | 16 (10.50) | 7 (14.60) | 9 (8.60) | |
| Lise | 56 (36.60) | 18 (37.50) | 38 (36.20) | |
| Lisans ve üstü | 51 (33.33) | 13 (27.10) | 38 (36.20) | |
| Haned kronik hastalığı olan var mı?, n (%) | 29.0 (19.0) | 9 (18.80) | 20 (19.0) | 0.965 |
| AS başlangıç yaşı, median (IQR) | 29.0 (11.50) | 29.0 (13.75) | 29.0 (11.0) | 0.870 |
| AS semptomlarıyla tanı arasında geçen süre (ay), median (IQR) | 6.0 (5.0) | 6.0 (5.0) | 8.0 (5.0) | 0.488 |
| Hastalık süresi (yıl), median (IQR) | 12.0 (9.0) | 11.0 (9.50) | 12.0 (9.0) | 0.547 |
| Periferik eklem tutulumu, n(%) | 65 (42.50) | 21 (43.80) | 44 (41.90) | 0.830 |
| Entezit, n(%) | 19 (12.40) | 5 (10.40) | 14 (13.30) | 0.612 |
| Daktilit, n(%) | 3 (2.0) | 1 (2.10) | 2 (1.90) | 0.941 |
| Psöriazis, n(%) | 7 (4.60) | 2 (4.20) | 5 (4.80) | 0.870 |
| Üveit, n(%) | 25 (16.30) | 10 (20.80) | 15 (14.30) | 0.309 |
| İnflamatuvar barsak hastalığı, n(%) | 5 (3.30) | 1 (2.10) | 4 (3.80) | 0.577 |
| Komorbidite, n(%) | 66 (43.10) | 23 (47.90) | 43 (41.0) | 0.420 |
| HT | 30 (19.60) | 13 (27.10) | 17 (16.20) | 0.115 |
| DM | 9 (5.90) | 5 (10.40) | 4 (3.80) | 0.107 |
| KOAH | 1 (0.70) | 0 | 1 (1.0) | 0.498 |
| Astım | 10 (6.50) | 5 (10.40) | 5 (4.80) | 0.189 |
| Hiperlipidemi | 14 (9.20) | 5 (10.40) | 9 (8.60) | 0.713 |
| Disritmi | 2 (1.30) | 0 | 2 (1.90) | 0.336 |
| KAH | 7 (4.60) | 3 (6.30) | 4 (3.80) | 0.503 |
| Malignite | 2 (1.30) | 1 (2.10) | 1 (1.0) | 0.568 |
| Unipolar depresyon | 9 (5.90) | 3 (6.30) | 6 (5.70) | 0.896 |
| Yaygın anksiyete bozukluğu | 6 (3.90) | 2 (4.20) | 4 (3.80) | 0.916 |
| AAA | 6 (3.90) | 1 (2.10) | 5 (4.80) | 0.428 |
| Behçet hastalığı | 2 (1.30) | 0 | 2 (1.90) | 0.336 |
| Şu anda kullanılan biyolojik HMEİ, n(%) | | | | |
| Adalimumab | 29 (19.0) | 7 (14.60) | 22 (21.0) | 0.351 |
| Golimumab | 33 (26.0) | 8 (16.70) | 25 (23.80) | 0.319 |
| İnfliximab | 23 (15.0) | 8 (16.70) | 15 (14.30) | 0.702 |
| Etanersept | 37 (24.20) | 12 (25.0) | 25 (23.80) | 0.873 |
| Sertolizumab pegol | 22 (14.40) | 7 (14.609) | 15 (14.30) | 0.961 |
| Sekukinumab | 9 (5.90) | 6 (12.50) | 3 (2.90) | 0.019 |
| Daha önce en az bir kez kullanılan biyolojik HMEİ, n(%) | 58 (37.90) | 19 (39.60) | 39 (37.10) | 0.773 |
| Adalimumab | 32 (20.90) | 13 (27.10) | 19 (18.10) | 0.205 |
| Golimumab | 16 (10.50) | 6 (12.50) | 10 (9.50) | 0.577 |
| İnfliximab | 19 (12.40) | 6 (12.50) | 13 (12.40) | 0.983 |
| Etanersept | 17 (11.10) | 6 (12.50) | 11 (10.50) | 0.712 |
| Sertolizumab pegol | 12 (7.80) | 5 (10.40) | 7 (6.70) | 0.423 |
| Sekukinumab | 8 (5.20) | 6 (12.50) | 2 (1.90) | 0.006 |
| Toplam kullanılan biyolojik HMEİ sayısı, median (IQR) | 1.0 (1.0) | 1.0 (2.0) | 1.0 (1.0) | 0.345 |
| BASFI, median (IQR) | 1.0 (2.0) | 3.65 (1.0) | 1.0 (0) | 0.001 |
| BASDAI, median (IQR) | 1.0 (3.40) | 4.80 (0.775) | 1.0 (0) | N/A |
| CRP (mg/dL), median (IQR) | 3.60 (6.75) | 3.80 (9.875) | 3.60 (6.10) | 0.732 |
| Eritrosit sedimentasyon hızı 1.saat (mm/ saat), median (IQR) | 10.0 (12.50) | 9.0 (12.50) | 12.0 (14.50) | 0.115 |
| HLA B27 pozitifliği, n(%) | 100 (65.40) | 33 (68.80) | 67 (63.80) | 0.551 |

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index **K/E:** Kadın/Erkek **B/E:** Bekar/ Evli **TL:** Türk Lirası **AS:** Ankilozan Spondilit **HT:** Hipertansiyon **DM:** Diabetes Mellitus **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı **AAA:** Ailevi Akdeniz Ateşi **HMEİ:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional **CRP:** C reaktif protein **MCV:** Mean corpuscular volum **N/A:** Not Applicable

gözlenmemiştir²³. Yapılan bazı çalışmalarda hastalık aktivasyonunun depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Şu bilinen bir gerçek ki bazı pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın ACTH ve kortizol düzeylerinde artışa neden olması depresyona neden olabilmektedir²⁴. Literatürde, AS hastalarında artan pro-enflamatuvar sitokinlerin depresyon gelişimi ile ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur^{24,25}. BASDAI skoru yüksek hastalar aktif semptomları olabilen ve inflamatuvar sitokinleri daha yüksek olabilen hastalar olduğundan daha fazla anksiyete ve depresyon beklenirken, çalışmamızda iki grup arasında anksiyete ve depresyon sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Burada önemli bir nokta bu hastaların biyolojik tedavi almaları olabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada AS hastalarında İnfliximab kullanımının depresif semptomlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir²⁶. Bir diğer nokta ise proenflamatuvar sitokinlerin biyolojik tedavilerle daha iyi kontrol altında olabileceğidir.

Tablo II. Hastalığı aktif olan (BASDAI \geq 4) grupta aktif olmayan (BASDAI $<$ 4) grubun depresyon ve anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması

| | Tüm hastalar (n=153) | BASDAI \geq 4 (n=48) | BASDAI $<$ 4 (n=105) | p değeri |
|-------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------|
| BDÖ, median (IQR) | 8.0 (11.0) | 9.50 (9.75) | 7.0 (10.0) | 0.128 |
| BDÖ, n (%) | | | | |
| Minimal depresyon | 89 (58.20) | 24 (50.0) | 65 (61.90) | 0.166 |
| Hafif depresyon | 39 (25.50) | 16 (33.33) | 23 (21.90) | 0.132 |
| Orta şiddetli depresyon | 19 (12.40) | 7 (14.60) | 12 (11.40) | 0.583 |
| Şiddetli depresyon | 6 (3.90) | 1 (2.10) | 5 (4.80) | 0.428 |
| HADÖ-D, median (IQR) | 5.0 (5.0) | 5.0 (4.0) | 5.0 (6.75) | 0.987 |
| HADÖ-D, n (%) | | | | |
| Normal | 111 (72.50) | 37 (77.10) | 74 (70.50) | 0.395 |
| Sınırdaki | 21 (13.70) | 8 (16.70) | 13 (12.40) | 0.475 |
| Belirgin | 21 (13.70) | 3 (6.30) | 18 (17.10) | 0.069 |
| HADÖ-A, median (IQR) | 6.0 (6.0) | 6.50 (6.75) | 6.0 (5.0) | 0.353 |
| HADÖ-A, n (%) | | | | |
| Normal | 99 (64.70) | 28 (58.30) | 71 (67.60) | 0.265 |
| Sınırdaki | 29 (19.0) | 10 (20.80) | 19 (18.10) | 0.688 |
| Belirgin | 25 (16.30) | 10 (20.80) | 15 (14.30) | 0.309 |

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği **HADÖ-D:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- depresyon **HADÖ-A:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- anksiyete

Tablo III. Hastalığı aktif olan (BASDAI \geq 4) grupta aktif olmayan (BASDAI $<$ 4) grubun SF-36 alt boyutlarının karşılaştırılması

| | Tüm hastalar (n=153) | BASDAI \geq 4 (n=48) | BASDAI $<$ 4 (n=105) | p değeri |
|-----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|--------------|
| Fiziksel Fonksiyon | 75.0 (35.0) | 35.0 (65.0) | 80.0 (40.0) | 0.006 |
| Sosyal Fonksiyon | 75.0 (43.75) | 62.50 (25.0) | 75.0 (37.50) | 0.001 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü | 75.0 (75.0) | 50.0 (100.0) | 100.0 (50.0) | 0.013 |
| Emosyonel Rol Güçlüğü | 100.0 (66.70) | 66.66 (100.0) | 100.0 (66.67) | 0.024 |
| Ruhsal sağlık | 60.0 (16.0) | 60.0 (16.0) | 60.0 (20.0) | 0.304 |
| Enerji ve Vitalite | 55.0 (30.0) | 45.0 (25.0) | 57.50 (30.0) | 0.020 |
| Ağrı | 67.50 (35.0) | 55.0 (38.75) | 77.50 (22.50) | 0.001 |
| Genel sağlık | 50.0 (25.0) | 47.50 (25.0) | 50.0 (27.50) | 0.419 |

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index **SF-36:** Short Form 36

Tablo IV. Hastalık aktivite ve fonksiyon ölçekleriyle Beck depresyon ölçeği, Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği ve SF-36 alt boyutları arasındaki ilişki

| | Korelasyon katsayısı | | | |
|-----------------------|----------------------|--------------|----------|--------------|
| | BASDAI | | BASFI | |
| | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri |
| BDÖ | 0.147 | 0.070 | 0.017 | 0.834 |
| HADÖ-D | 0.020 | 0.788 | -0.047 | 0.568 |
| HADÖ-A | 0.089 | 0.276 | 0.003 | 0.969 |
| SF-36 | | | | |
| Fiziksel Fonksiyon | -0.199 | 0.014 | -0.173 | 0.033 |
| Sosyal Fonksiyon | -0.285 | 0.001 | -0.144 | 0.075 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü | -0.188 | 0.020 | -0.123 | 0.130 |
| Emosyonel Rol Güçlüğü | -0.189 | 0.020 | -0.077 | 0.341 |
| Ruhsal sağlık | -0.114 | 0.161 | -0.014 | 0.868 |
| Enerji ve Vitalite | -0.194 | 0.016 | -0.096 | 0.236 |
| Ağrı | -0.318 | 0.001 | -0.191 | 0.018 |
| Genel sağlık | -0.084 | 0.302 | -0.048 | 0.552 |

BDÖ: Beck depresyon ölçeği **HADÖ-D:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- depresyon **HADÖ-A:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- anksiyete **SF-36:** Short Form-36

Ankilozan Spondilitte Depresyon

Tablo V. Beck depresyon ölçeği ile Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği ve SF-36 alt boyutları arasındaki ilişki

| | Korelasyon katsayısı | | | | | |
|-----------------------|----------------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|
| | BDÖ | | HADÖ-D | | HADÖ-A | |
| | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri |
| HADÖ-D | 0.696 | 0.001 | N/A | N/A | 0.552 | 0.001 |
| HADÖ-A | 0.720 | 0.001 | 0.552 | 0.001 | N/A | N/A |
| SF-36 | | | | | | |
| Fiziksel Fonksiyon | -0.553 | 0.001 | -0.385 | 0.001 | -0.385 | 0.001 |
| Sosyal Fonksiyon | -0.605 | 0.001 | -0.467 | 0.001 | -0.396 | 0.001 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü | -0.495 | 0.001 | -0.331 | 0.001 | -0.331 | 0.001 |
| Emosyonel Rol Güçlüğü | -0.508 | 0.001 | -0.380 | 0.001 | -0.380 | 0.001 |
| Ruhsal sağlık | -0.600 | 0.001 | -0.411 | 0.001 | -0.499 | 0.001 |
| Enerji ve Vitalite | -0.691 | 0.001 | -0.519 | 0.001 | -0.494 | 0.001 |
| Ağrı | -0.534 | 0.001 | -0.396 | 0.001 | -0.285 | 0.001 |
| Genel sağlık | -0.573 | 0.001 | -0.430 | 0.001 | -0.418 | 0.001 |

BDÖ: Beck depresyon ölçeği **HADÖ-D:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- depresyon **HADÖ-A:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- anksiyete **SF-36:** Short Form-36 **N/A:** Not Applicable

Tablo VI. Beck depresyon ölçeği ve Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği ile bazı parametreler arasındaki ilişki

| | Korelasyon katsayısı | | | | | |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|
| | BDÖ | | HADÖ-D | | HADÖ-A | |
| | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri |
| Toplam kullanılan biyolojik HMEİ sayısı | 0.154 | 0.057 | 0.115 | 0.158 | 0.154 | 0.058 |
| Hastalık süresi (yıl) | -0.094 | 0.245 | -0.088 | 0.282 | -0.034 | 0.673 |
| CRP (mg/dL) | 0.104 | 0.199 | 0.151 | 0.062 | 0.138 | 0.088 |
| Eritrosit sedimentasyon hızı 1.saat (mm/saat) | 0.278 | 0.001 | 0.202 | 0.012 | 0.224 | 0.005 |

BDÖ: Beck depresyon ölçeği **HADÖ-D:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- depresyon **HADÖ-A:** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği- anksiyete **CRP:** C reaktif protein **HMEİ:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

Romatolojik hastalıklarda gelişen farklı psikiyatrik durumlar yaşam kalitesini etkileyebilir^{4,23}. Çalışmamızda BDÖ, HADÖ-D ve HADÖ-A ile SF-36 alt boyutları arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Ayrıca BDÖ ile HADÖ-D ve HADÖ-A arasında da korelasyon vardı. Bu korelasyonlardan yola çıkarak yaşam kalitesi ve sağlık durumu ile SF-36 alt

boyutlarının depresif ve anksiyetesi olan hastalarda daha düşük değerlerde olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalarda AS hastalarında yaşam kalitesi skorlarının anksiyetesi ve depresyonu olan hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir^{15,23}.

Her ne kadar literatürde aktif hastalığa ve fonksiyonel kısıtlılığa sahip hastalarda depresyon ve anksiyete sıklığı yüksek gözlenirse de, çalışmamızda anksiyete ve depresyon sıklığı benzer gözlemlendi. Ancak yaşam kalitesi ve sağlık durumu ile ilgili alt boyutlarda aktif hastalığı olanların daha düşük puanlara sahip olduğu gözlemlendi.

Çalışmamız hastalığı aktif seyrettiği için biyolojik tedaviye geçilen ve halen bu tedavileri almakta olan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için hastalık süreci ve psikolojik semptomlar arasındaki neden-sonuç ilişkisini belirleyememekte ve uzun vadeli etkiler hakkında bilgi vermemektedir. Ayrıca, çalışmamız nispeten küçük bir hasta popülasyonu ile sınırlıdır ve bu da sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir. Diğer kısıtlılıklar ise çalışmanın sadece biyolojik tedavi alan AS hastalarında yapılması, karşılaştırılabilecek bir kontrol grubunun bulunmaması ve aktif hastalığı olan hasta sayısının aktif hastalığı olmayan hasta sayısına göre daha az olmasıdır. Depresyon ve anksiyete değerlendirmesi, psikiyatrist tarafından yapılan klinik değerlendirmelerle değil, kendi kendine bildirilen anketler (BDÖ ve HADÖ) ile yapılmıştır. Buna rağmen, SF-36 ile yaşam kalitesinin detaylı değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Sonuç olarak, AS hastalarında yaşam kalitesinin düşük olması, özellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Psikolojik sorunlar ve yaşam kalitesi arasındaki korelasyon, hastaların klinik yönetiminde dikkate alınması gereken önemli bir noktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
Onay Tarihi: 21.08.2024
Karar No: 2024-13/39

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-1390. doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7

2. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol.* 2000;27(3):613-622.
3. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res.* 1999;12(4):247-255.
4. Challier B, Urlacher F, Vançon G, Lemelle I, Pourel J, Guillemin F. Is quality of life affected by season and weather conditions in ankylosing spondylitis?. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(3):277-281.
5. Hidding, A., van Santen, M., De Klerk, E., Gielen, X., Boers, M., Geenen, R., et al. Comparison between self-report measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *The Journal of rheumatology.* 1994;21(5), 818–823.
6. Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression, and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 1993;6(1):45-51. doi:10.1002/art.1790060109
7. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1288-1293. doi:10.1093/rheumatology/kel115
8. Ayşe Karan, Emel Özcan Yıldız, Resa AYDIN, Ender Berker. Ankilozan Spondilitli Hastaları Değerlendirmede Kullanılan Skalaların Karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi .* 1999;2:18–22.
9. Younes M, Jalled A, Aydi Z, Younes K, Jguirim M, Zrouf S, et al. Qualité de vie au cours de la spondylarthritis ankylosante. *La Tunisie Medicale.* 2011;89(04):374-378.
10. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: Reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):280–284.
11. Ozer HTE, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: Reliability and validity. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):123–128.
12. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1997;8(4):280-287.
13. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi.* 1988;22:118-126.
14. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000;23(1):31-38. doi:10.1097/00004356-200023010-00004
15. Baysal, O., Durmuş, B., Ersoy, Y., Altay, Z., Senel, K., Nas, K., et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international.* 2011;31(6):795–800. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1381-x>
16. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):483-487. doi:10.1002/art.11197
17. Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, Klingberg E, Jacobsson LTH, Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):284. Published 2018 Dec 27. doi:10.1186/s13075-018-1784-8
18. Katon, W. J., Lin, E. H., Von Korff, M., Ciechanowski, P., Ludman, E. J., Young, B., et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *The New England journal of medicine.* 2010;363(27):2611–2620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003955>
19. Eren, İ., Sahin, M., Cüre, E., İnanlı, İ., Tunc, Ş., Küçük, A. Interaction between psychiatric symptoms and disability and quality of life in ankylosing spondylitis patients. *Arch Neuropsychiatr.* 2007;44: 1-9.
20. Denise M. Sloan, Brian P. Marx, Margaret M. Bradley, Cyd C. Strauss, Peter J. Lang, Bruce C. Cuthbert. Examining the High-End Specificity of the Beck Depression Inventory Using an Anxiety Sample. *Cognitive Therapy and Research.* 2002;26(6):719-722.
21. Sağ S, Nas K, Sağ MS, Tekoğlu İ, Kamanlı A. Relationship of work disability between the disease activity, depression and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2018;31(3):499-505. doi:10.3233/BMR-169657
22. Güvener SK, Güvener O, Sankaya PM et al. The association between disease activity and depression, anxiety, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *J Turk Soc Rheumatol.* 2021 Dec;13(3):94-99. doi:10.4274/raed.galenos.2021.19480.
23. Xu X, Shen B, Zhang A, et al. Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:879-885. Published 2016 May 20. doi:10.2147/PPA.S86612
24. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31. doi:10.1016/j.it.2005.11.006
25. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC Med.* 2013;11:200. Published 2013 Sep 12. doi:10.1186/1741-7015-11-200
26. Ersözülü-Bozkırlı ED, Keşkek SO, Bozkırlı E, Yücel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(3):262-267.

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Neoadjuvan Tedavilerin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Jamshid HAMDARD, Ebru KARCI, Özgür AÇIKGÖZ

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Kliniğimizde 2016-2023 yılları arasında takip edilen erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında neoadjuvan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde tedavi gören erken evre KHDAK hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG performans skoru, klinik ve patolojik evre, histolojik tip, neoadjuvan immünoterapi veya radyoterapi kullanımı ve PD-L1 düzeyleri gibi klinikopatolojik özellikler kaydedildi. Klinikopatolojik faktörler ile patolojik tam yanıt (pCR) arasındaki ilişki analiz edildi. Yaş ortalaması 64 (aralık: 51-71) olan on yedi hasta dahil edildi. Patolojik tam yanıt oranı %29.4 olarak bulundu. 24 aylık hastaliksiz sağkalım oranı %85.7 idi ve hastalık ilişkili ölüm bildirilmedi. Eş zamanlı radyoterapi, daha yüksek pCR oranları ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Diğer klinikopatolojik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi ve kemoradyoterapi, erken evre KHDAK'de yüksek pCR ve hastaliksiz sağkalım oranları ile etkili tedavi seçenekleridir. Eş zamanlı radyoterapi tedavi etkinliğini artırabilir ve daha fazla araştırılmalıdır. Bu bulgular, erken evre KHDAK tedavisinde neoadjuvan yaklaşımların önemini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri. Neoadjuvan tedavi. İmmünoterapi. Kemoradyoterapi.

Effectiveness of Neoadjuvant Therapies in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience

ABSTRACT

We aimed to evaluate the effectiveness of neoadjuvant therapies in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients followed at our clinic between 2016 and 2023. A retrospective review was conducted on the records of early-stage NSCLC patients treated at İstanbul Medipol University School of Medicine, Department of Medical Oncology. Patients receiving neoadjuvant chemotherapy, chemoimmunotherapy, or chemoradiotherapy followed by surgery were included. Clinical and pathological characteristics were documented, including age, gender, smoking history, ECOG performance status, clinical and pathological staging, histological type, use of neoadjuvant immunotherapy or radiotherapy, and PD-L1 levels. The relationship between clinical-pathological factors and pathological complete response (pCR) was analyzed. Seventeen patients with a median age of 64 (range: 51-71) were included. The pCR rate was 29.4%. The 24-month disease-free survival rate was 85.7%, with no disease-related deaths reported. Concurrent radiotherapy was significantly associated with higher pCR rates. Other clinical-pathological factors did not show statistically significant differences between pCR and non-pCR groups. Neoadjuvant therapies, including chemotherapy, chemoimmunotherapy, and chemoradiotherapy, are effective in early-stage NSCLC, demonstrated by high pCR and disease-free survival rates. Concurrent radiotherapy may enhance treatment efficacy and warrants further investigation. These findings support the use of neoadjuvant approaches in managing early-stage NSCLC.

Keywords: Lung cancer. Neoadjuvant therapy. Immunotherapy. Chemoradiotherapy.

Geliş Tarihi: 13.Temmuz.2024

Kabul Tarihi: 13.Kasım.2024

Dr. Yasin KUTLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye.
Tel: 90 554 250 46 83
E-posta: dryasinkutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasin KUTLU: 0000-0003-2184-634X
Ahmet BİLİCİ: 0000-0002-0443-6966
Ömer Fatih ÖLMEZ: 0000-0001-7934-7039
Jamshid HAMDARD: 0000-0002-5823-1704
Ebru KARCI: 0000-0001-8802-6376
Özgür AÇIKGÖZ: 0000-0003-2715-4002

Akciğer kanseri, dünya çapında en fazla ölüme neden olan kanserlerin başında gelmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80 ila 85'ini oluşturmaktadır.¹ KHDAK tanısı konulan hastaların yaklaşık %20-25'i rezeke edilebilir hastalık ile başvurmuştur.² Bununla birlikte, küratif operasyona rağmen bu hastaların yaklaşık %30-55'inde hastalık nüksü ve ölüm görülmektedir.^{3,4}

Neoadjuvan tedavi (NAT), daha iyi cerrahi rezeksiyon ve daha iyi prognoz sağlamak için tümör boyutunu ve hastalık yükünü azaltmayı hedeflemektedir.⁵ Neoadjuvan kemoterapinin (NAKT), rezeke edilebilir

KHDAK hastalarında genel sağkalımı (GSK), önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶ Ancak yapılan çalışmalarda, NAKT ve tek başına cerrahi karşılaştırıldığında 5 yıllık nüksüz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki mutlak fayda yalnızca %5'dir.⁶ Bununla birlikte, sadece %36'lık 5 yıllık genel sağkalım ile sağkalım sonuçları kötü olmaya devam etmektedir.^{7,8} NAT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) ile genel sağkalım arasında güçlü ilişki daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁹ Ancak NAKT sonrası patolojik tam yanıt sağlanan hastaların oranı yaklaşık %4'tür.¹⁰

Neoadjuvan immünoterapi, mikrometastatik hastalığı tedavi etmeye imkan sağlar ve tedavi sırasında tümör ve tümör antijenleri hala mevcut olduğundan bağışıklık tepkisini artırır. Nivolumab, insan kaynaklı bir anti-programlanmış ölüm 1 (PD-1) antikoru olarak görev yaparak mevcut antitümör T hücrelerinin işlevini geri kazandırırken, kemoterapi de bağışıklık sistemi aktivasyonu yoluyla antitümör bağışıklığı artırır. İmmünoterapi ile kombinasyon halinde kemoterapinin sinerjistik etkisinin kanıtı ilk olarak tek gruplu faz 2 NADIM çalışmasında¹¹ ve ardından faz 3 Checkmate 816 çalışmasında¹² gösterildi. NADIM çalışmasında¹¹, evre IIIA hastalar arasında patolojik tam yanıt elde edilenlerde, rezidü hastalığı olan hastalar ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım vardı. Kemoterapi ile birlikte üç kür nivolumab tedavisi verilen hastaların değerlendirildiği Checkmate 816 çalışmasında¹² ise, hastaların %36'sında majör patolojik yanıt, %24'ünde patolojik tam yanıt elde edildi.

Radyoterapi, evre 3 KHDAK'li hastalar için temel tedavilerden biridir, ancak rolü ve zamanlaması hastalığın yaygınlığına ve konumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Üst sulkus (Pancoast) tümörleri için, 550 hastayı kapsayan bir sistemik analizde, indüksiyon kemoradyoterapisinin ardından cerrahi uygulanması, radyoterapi sonrasında cerrahi uygulanması veya sadece cerrahi ile karşılaştırıldığında daha iyi GSK ile sonlandığını göstermiştir.¹³ İki prospektif çalışma bu yaklaşımı doğruladı. SWOG 9416 çalışmasında¹⁴, 111 hasta eş zamanlı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edildi, ardından cerrahi rezeksiyon ve iki ek siklus adjuvan kemoterapi uygulandı. Beş yıllık GSK oranı tüm popülasyonda %44, tam rezeksiyon yapılan hastalarda %54 idi. Yine Japon 9806 faz 2 prospektif çalışması¹⁵, 5 yıllık %56 GSK oranı ile bu sonuçları doğruladı.

Bu çalışmada, kliniğimizde takip ettiğimiz neoadjuvan kemoterapi, kemoradyoterapi veya kemoimmünoterapi verilen erken evre KHDAK hastalarının klinikopatolojik özelliklerini, NAT sonrası patolojik tam yanıt oranlarını ve sağkalım sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2016-2023 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen erken evre KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Erken evre, neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Evreleme, tanı anında geçerli olan Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) kanser evreleme kılavuzu sekizinci versiyonuna göre yapıldı. Evre IIB ve IIIA hastalar ile tek lenf nodu tutulumu olan N2 hastalar neoadjuvan tedavi için uygun görüldü. Medikal veya cerrahi olarak operasyona uygun olmayan hastalar ve metastatik evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, eastern cooperative oncology group performans skoru (ECOG PS), klinik ve patolojik evresi, histolojik tipi, neoadjuvan immünoterapi veya radyoterapi alıp almadığı, programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) düzeyi gibi özellikleri kaydedildi. PD-L1 düzeyi ölçümü için 22C3 pharmDx (Daco) yöntemi kullanıldı. Patolojik tam yanıt, neoadjuvan tedavi 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, 3 kür karboplatin (5 AUC) ve paklitaksel (175 mg/m²) verildi. Neoadjuvan immünoterapi alan hastalara bu tedaviye ilaveten 3 kür nivolumab (360 mg) ilave edildi. Adjuvan olarak immünoterapi devam edilen hastaların tedavisi 1 yıla tamamlanarak kesildi. Neoadjuvan radyoterapi alan hastalara haftalık karboplatin (2 AUC) ve paklitaksel (50 mg/m²) eş zamanlı verildi. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalar tümör çapı büyük olan (T3-T4) veya N2 lenf nodu olan hastalardan oluşmaktaydı. 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 cerrahiden hastalığın ilerlemesine veya nüksetmesine veya ölüm veya kayıp tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Testlerde tüm p değerleri çift yönlü olup, 0,05'e eşit ve küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

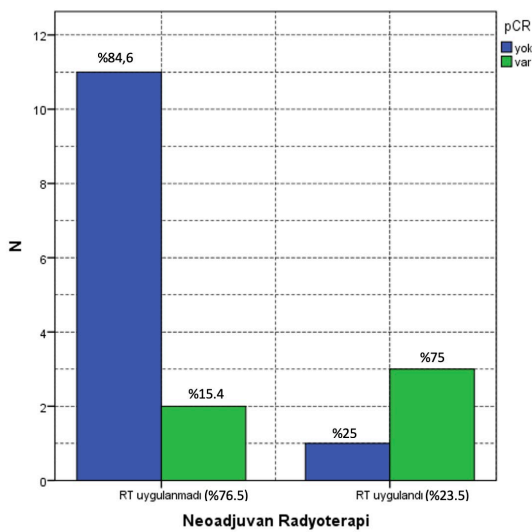
Çalışmaya yaş ortalaması 64 (51-71) olan 17 hasta kaydedildi. Hastaların 11'i (%64.7) erkek, 6'sı (%35.3) kadındı. Hastalardan 14'ü (%82.4) daha önce sigara kullanıp bırakan hastaydı, 3 hasta (%17.6) hiç

Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedaviler

sigara içmemişti. Medyan 40 paket/yıl sigara öyküsü vardı. T4 evresi olan 5 hasta (%29.5), T1-T2-T3 evresi olan 4'er (%23.5) hasta vardı. Hastaların çoğunluğunun (9 hasta, %52.9) N2 evresi vardı. Evre IIIA olan 11 hasta (%64.7), IIB ve IIIB olan 3'er (%17.6) hasta vardı. Skuamöz hücreli karsinom olan 10 hasta (%58.8), skuamöz hücreli dışı karsinom olan 7 hasta (%41.2) vardı. Hastalar PD-L1 skorlarına göre <math><1</math>, %1-49, ≥ 50 olarak değerlendirildiğinde sırasıyla 4 (%23.5), 4 (%23.5), 3 (%17.6) hasta vardı, 6 hastanın (%35.3) PD-L1 düzeyi bilinmiyordu. Neoadjuvan nivolumab tedavisi alan 9 hasta (%52.9), bu hastalardan 6'sı (%35.3) adjuvan dönemde de nivolumab tedavisi almıştır, 1 hasta (%5.8) da postoperatif radyoterapi (PORT) almıştır. Neoadjuvan dönemde kemoradyoterapi (KRT) alan 4 hasta (%23.5) vardı, bu hastalardan bir tanesi immünoterapi de almıştı. Neoadjuvan kemoterapi alan 5 hasta (%29.4) vardı, bu hastalardan 3'ü PORT aldı. Hastalardan 5'inde (%29.4) patolojik tam yanıt vardı. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo I'de özetlendi.

Medyan 19,7 aylık takipte, nüks eden 1 hasta (%5.8) vardı. 24 aylık hastaliksiz sağkalım %85.7 idi. Hastalık ilişkili ölüm yoktu, 1 hasta hastalık dışı nedenden dolayı öldü.

Hastalar NAT tedavi sonrasında patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olarak gruplandırıldı ve hasta karakteristikleri iki grup arasında kıyaslandı (Tablo II). Cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG PS, evre, histoloji, PD-L1 düzeyi ve neoadjuvan immünoterapi kullanımı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Eş zamanlı radyoterapi uygulanması ile pCR arasında istatistiksel anlamlı olarak fark vardı (Şekil 1). Yani eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda daha yüksek pCR oranları görüldü.



Şekil 1.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ve patolojik tam yanıt arasındaki ilişki.

Tablo I. Klinikopatolojik bulgular.

| Hasta Karakteristikleri | N=17 | % |
|-----------------------------|------------|------|
| Yaş,medyan (aralık) | 64 (51-71) | |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 6 | 35.3 |
| Erkek | 11 | 64.7 |
| Sigara Kullanımı | | |
| Hiç içmemiş | 3 | 17.6 |
| Aktif içici | 0 | 0 |
| Bırakmış | 14 | 82.4 |
| ECOG PS | | |
| 0 | 14 | 82.4 |
| 1 | 3 | 17.6 |
| T1 | 4 | 23.5 |
| T2 | 4 | 23.5 |
| T3 | 4 | 23.5 |
| T4 | 5 | 29.4 |
| N0 | 5 | 29.4 |
| N1 | 3 | 17.6 |
| N2 | 9 | 52.9 |
| Evre | | |
| IIB | 3 | 17.6 |
| IIIA | 11 | 64.7 |
| IIIB | 3 | 17.6 |
| Histoloji | | |
| SCC | 10 | 58.8 |
| SCC dışı | 7 | 41.2 |
| PD-L1 | | |
| <math><1</math> | 4 | 23.5 |
| %1-49 | 4 | 23.5 |
| ≥ 50 | 3 | 17.6 |
| Bilinmiyor | 6 | 35.3 |
| Neoadjuvan Nivolumab | 9 | 52.9 |
| Neoadjuvan RT | 4 | 23.5 |
| ypT0 | 5 | 29.4 |
| ypT1 | 8 | 47.1 |
| ypT2 | 0 | 0 |
| ypT3 | 4 | 23.5 |
| ypN0 | 8 | 47.1 |
| ypN1 | 4 | 23.5 |
| ypN2 | 5 | 29.4 |
| pCR | 5 | 29.4 |
| Adjuvan Nivolumab | 6 | 35.3 |
| Adjuvan RT | 4 | 23.5 |

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; SCC: Skuamöz hücreli karsinom; PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı 1; RT: Radyoterapi; pCR: Patolojik tam yanıt

Tablo II. Patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan grupların karşılaştırılması.

| | Non-pCR n (%) | pCR n (%) | P |
|----------------------|------------------|--------------|------|
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | 5 (41.7) | 1 (20.0) | 0.3 |
| Erkek | 7 (58.3) | 4 (80.0) | |
| Sigara | | | |
| Yok | 3 (25.0) | 0 | 0.2 |
| Var | 9 (75.0) | 5 (100.0) | |
| ECOG PS | | | |
| 0 | 11 (91.7) | 3 (60.0) | 0.1 |
| 1 | 1 (8.3) | 2 (40.0) | |
| Evre | | | |
| IIB | 2 (16.7) | 1 (20.0) | 0.9 |
| IIIA | 8 (66.7) | 3 (60.0) | |
| IIIB | 2 (16.7) | 1 (20.0) | |
| Histoloji | | | |
| SCC | 7 (58.3) | 3 (60.0) | 0.9 |
| SCC dışı | 5 (41.7) | 2 (40.0) | |
| PD-L1 | | | |
| <%1 | 3 (25.0) | 1 (20.0) | 0.4 |
| %1-49 | 3 (25.0) | 1 (20.0) | |
| ≥%50 | 3 (25.0) | 0 | |
| Bilinmiyor | 3 (25.0) | 3 (60.0) | |
| Neoadjuvan IO | | | |
| Yok | 4 (33.3) | 4 (80.0) | 0.07 |
| Var | 8 (66.7) | 1 (20.0) | |
| Eş zamanlı RT | | | |
| Yok | 11 (91.7) | 2 (40.0) | 0.05 |
| Var | 1 (8.3) | 3 (60.0) | |

pCR: Patolojik tam yanıt; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; SCC: Skuamöz hücreli karsinom; PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı 1; RT: Radyoterapi; IO: İmmünoterapi

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, 2016-2023 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen, erken evre KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Erken evre olup neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen 17 hastanın verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt oranı %29.4 olarak bulundu. Bu oran literatürde çalışmamıza benzer şekilde Checkmate-816 çalışmasında¹² %24, NADIM II¹⁶ çalışmasında ise %37 idi. Patolojik tam yanıt oranının yüksek olması, erken evre akciğer kanserinde neoadjuvan tedavinin önemini göstermektedir. Ayrıca, pCR elde edilen hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu yapılan meta-analizlerde¹⁷ gösterilmiştir.

Çalışmamızda 24 aylık hastaliksız sağkalım oranı %85.7 olarak bulundu. Takip süresi içinde sadece 1 hasta nüks etmişti. Bu oran, neoadjuvan tedavi sonrası hastaların büyük bir çoğunluğunun hastaliksız

kaldığını göstermektedir. Öte yandan takip süresi içinde hastalık ilişkili ölüm olmaması, tedavi rejiminin etkinliğini ve güvenliğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda takip süresinin kısa olması ve hastalık ilişkili ölüm olmaması nedeniyle genel sağkalım hesaplanamadı.

Hastalar pCR ve non-pCR olarak gruplandırıldığında bulgularımız, eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda daha yüksek pCR oranları elde edildiğini göstermektedir. Bu bulgu, radyoterapinin kemoterapi ile sinerjistik bir etki yaratarak tedavi başarısını artırabileceğini göstermektedir. Literatürde de radyoterapinin kemoterapi ile birlikte kullanılmasının etkinliği üzerinde durulmuştur. Sonett JR. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada¹⁸ eş zamanlı kemoradyoterapi ve küratif radyoterapi sonrası pulmoner rezeksiyon yapılan hastalarda pCR oranı %45 olarak bulunmuştur. Kawaguchi K. ve ark. tarafından yapılan çok merkezli faz II bir çalışmada¹⁹, göğüs duvarını tutan KHDAK hastalarında indüksiyon kemoradyoterapisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda pCR oranı %26 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda pCR oranının yüksek olması, seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapi kullanımının önemini vurgulamaktadır.

Cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG PS, evre, histoloji ve PD-L1 düzeyi gibi klinik ve patolojik faktörler açısından pCR elde eden ve etmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, neoadjuvan tedavi yanıtının bu faktörlerden bağımsız olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, PD-L1 düzeyi gibi biyobelirteçlerin tedavi yanıtını öngörmeye daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Örneğin, neoadjuvan immünoterapi alan hastalarda pCR oranının anlamlı derecede farklılık göstermemesi (p=0.07), PD-L1 düzeyinin bu hastalarda tedavi yanıtı üzerinde daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında takip süresinin kısa olması, hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif doğası bulunmaktadır. Daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalar, bulgularımızı desteklemek ve tedavi stratejilerini daha iyi anlamak için gereklidir.

Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi ve kemoimmünoterapinin erken evre KHDAK hastalarında etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir. Elde edilen yüksek pCR oranları ve hastaliksız sağkalım oranları, neoadjuvan tedavi rejimlerinin etkinliğini desteklemektedir. Eş zamanlı radyoterapi uygulamasının tedavi başarısını artırabileceği göz önünde bulundurularak, bu tedavi stratejisi gelecekteki çalışmalarda daha fazla araştırılmalıdır. Neoadjuvan tedavi yaklaşımları, erken evre KHDAK hastalarının tedavisinde önemli bir strateji olarak dikkate alınmalıdır.

Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedaviler

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 14.09.2023
Karar No: E-10840098-772.02-5811

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalenin yazımında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının herhangi bir çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
2. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):403-410. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.07.01
3. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):242-249. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
4. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1813-1821. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.031
5. Gentzler RD, Riley DO, Martin LW. Striving toward Improved Outcomes for Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: the Promise and Challenges of Neoadjuvant Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(11):109. Published 2020 Aug 15. doi:10.1007/s11912-020-00969-w
6. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
8. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S. doi:10.1378/chest.12-2360
9. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3(9):100384. Published 2022 Jul 31. doi:10.1016/j.jto.2022.100384
10. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e42-e50. doi:10.1016/S1470-2045(13)70334-6
11. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1413-1422. doi:10.1016/S1470-2045(20)30453-8
12. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
13. Buderer SI, Shackcloth M, Woolley S. Does induction chemoradiotherapy increase survival in patients with Pancoast tumour?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(5):821-825. doi:10.1093/icvts/ivw216
14. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25(3):313-318. doi:10.1200/JCO.2006.08.2826
15. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):644-649. doi:10.1200/JCO.2007.14.1911
16. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):504-513. doi:10.1056/NEJMoa2215530
17. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2024;10(5):621-633. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0057
18. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1200-1206. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.04.085
19. Kawaguchi K, Yokoi K, Niwa H, et al. A prospective, multi-institutional phase II study of induction chemoradiotherapy followed by surgery in patients with non-small cell lung cancer involving the chest wall (CJLSG0801). *Lung Cancer.* 2017;104:79-84. doi:10.1016/j.lungcan.2016.12.011

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Modifiye Tek Yama Ya Da Çift Yama Teknikleri ile Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı Yapılmış Olan Hastaların Postoperatif Mortalite-Morbidite Oranlarının İncelenmesi: Retrospektif, Tek Merkezli, 14 Senelik Bir Çalışma

Özge ÖZDEMİR¹, Işık ŞENKAYA SİĞNAK²

¹ Ardahan Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ardahan, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışma retrospektif olarak tüm düzeltme operasyonu geçirmiş total atriyoventriküler septal defekt (AVSD)'li hastaların mortalite ve morbidite oranlarının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Araştırma tek merkezli ve retrospektif türde bir araştırmadır. Araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyak Cerrahi Bilim dalında yapıldı. Operasyon için hasta ebeveynlerinden yazılı onam alındı. Araştırma verileri 10.03.2023-10.04.2023 tarihleri arasında toplandı. Araştırmanın örneklemini 111 hasta oluşturdu. Araştırma verileri SPSS programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile, sürekli değişkenler, ikili gruplar için Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmada hastaların %52,3'ünün kız, %80,2'sinin down sendromlu olduğu ve yaş ortalamasının $16,82 \pm 24,57$ ay olduğu saptandı. Postoperatif 14. yılda kalp kapağı yetersizliğinin üç hastaya düştüğü saptandı. Çalışmada mortalite oranı %13,5 bulundu. Mortalitenin en çok (%93,4) 1. ayda olduğu saptandı. Mortalite durumuna göre entübasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi, postoperatif pnömoni gelişimi, pulmoner hipertansiyon + pnömoni + jet ve tedaviye dirençli supraventriküler taşikardi (SVT) nedenli arrest değişkenlerinde anlamlı farklılık olduğu saptandı. Hastaların yaş ortalaması yapılan çalışmalara göre yüksek bulundu. Çalışmada hastaların entübasyon sürelerinin düşük olması, postoperatif pnömoni ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların mortaliteyi etkileyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Atriyoventriküler Septal Defekt. Tek Yama. Çift Yama. Mortalite.

Investigation of Postoperative Mortality-Morbidity Rates in Patients Who Underwent Repair of Total Atrioventricular Septal Defect Using Modified Single-Patch or Double-Patch Techniques: A Retrospective, Single-Center, 14-Year Study

ABSTRACT

This study was conducted retrospectively to determine the mortality and morbidity rates of patients with complete atrioventricular septal defect (AVSD) who had undergone corrective surgery. The research is a single-center and retrospective type study. There search was conducted at the Pediatric Cardiac Surgery Department of Uludağ University Faculty of Medicine Hospital. Research data were collected between 10.03.2023 and 10.04.2023. The sample of the study consisted of 111 patients. Research data were analyzed using the SPSS program. Categorical variables were analyzed with the Chi-square test and numerical variables were analyzed with the Mann-Whitney U test for binary groups. A p-value of < 0.05 was considered significant in the analysis. In the study, it was found that 52.3% of the patients were female, 80.2% had Down syndrome, and the average age was 16.82 ± 24.57 months. It was found that three patients had valve insufficiency in the 14th postoperative year. The mortality rate was found to be 13.5% in the study. Mortality was highest (93.4%) in the 1st month. Significant differences were found in variables such as intubation duration, intensive care stay, development of postoperative pneumonia, pulmonary hypertension + pneumonia + jet, and treatment-resistant supraventricular tachycardia (SVT) due to mortality status. The mean age of the patients was found to be high compared to other studies. It was concluded that the low intubation durations of the patients in the study, as well as complications such as postoperative pneumonia and pulmonary hypertension, could affect mortality.

Keywords: Atrioventricular Septal Defect. Single Patch. Double Patch. Mortality.

Geliş Tarihi: 19.Ağustos.2024

Kabul Tarihi: 14.Kasım.2024

Dr. Özge ÖZDEMİR
Ardahan Devlet Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Ardahan, Türkiye.
Tel: 0532 447 30 60
E-posta: ozdemirozge24@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Özge ÖZDEMİR: 0009-0008-5298-9144

Işık ŞENKAYA SİĞNAK: 0000-0001-8813-4481

Atrioventriküler septal defekt'ler (AVSD), doğumsal kalp anomalilerinin yaklaşık %5'ini oluşturur ve atrioventriküler (AV) kapakların hemen üstünde ve altında değişken bir AV septum eksikliği ile sınırlıdır. Bu defektler sık sık diğer kalp anomalileri ile ilişkilidir. Down Sendromlu hastalarda gözlenen kalp anomalilerinin yaklaşık %30-40'ı AVSD'lerdir¹.

Bu, üst ve alt endokardiyal yastıkların atriyal septumun orta kısmı ve ventriküler septumun kaslı kısmı ile anormal veya yetersiz birleşmesinden kaynaklanmaktadır². Tam atrioventriküler septal defekt ve büyük sol-sağ akımlı şantlara sahip hastalarda taşipne, tekrarlayan solunum enfeksiyonları, yetersiz beslenme ve gelişme geriliği sık görülen belirtilerdir. Bu belirtiler genellikle 6-8 haftalıkken mevcuttur ve ortak atrioventriküler kapağın yetmezliği ile veya olmadan interventriküler koneksiyon yoluyla kan akışından kaynaklanır³.

Cerrahi, AVSD'lerin tek etkili tedavisi olarak düşünülmektedir. Total AVSD'nin düzeltilmesi için çift yama yöntemi, klasik tek yama yöntemi ve modifiye tek yama yöntemi gibi birkaç prosedür bulunmaktadır⁴. Çift yama tekniğinin modifiye tek yamadan daha iyi olup olmadığı hala tartışmalıdır, ancak hem modifiye tek yama yöntemi hem de çift yama yöntemi postoperatif ve uzun vadeli sonuçlara sahiptir⁵. Modifiye tek yama yöntemi ve çift yama yöntemi birçok merkez tarafından karşılaştırılmış olsa da hangisinin diğerinden net bir şekilde üstün olduğu hala belirsizliğini korumaktadır⁶.

Bu çalışma retrospektif olarak tüm düzeltme operasyonu geçirmiş total AVSD'li hastaların mortalite ve morbidite oranlarının belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma tek merkezli ve retrospektif türde bir araştırmadır. Araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyak Cerrahi Bilim dalında yapılmıştır. 21 Şubat 2023 tarihli 2023-4/17 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınan araştırmanın evrenini, 2007-2022 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyak Cerrahi Bölümü'nde çift yama veya modifiye tek yama tekniği (Nunn tekniği) ile total AVSD onarımı yapılan 300 hasta oluşturmaktadır. Araştırmanın verileri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin veri tabanı olan MIA-MED sisteminden elde edildi. Hastane veri tabanı sistemindeki veri eksikliği nedeniyle hasta ve yakınlarıyla iletişime geçilerek bilgi elde edildi. Çalışma retrospektif olduğundan cerrahi onam haricinde onam belgesi alınmadı. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan (takipte kalmayan, veri eksiklikleri olan vb) hastaların dışlanmasından sonra, çalışma 111 hasta ile tamamlandı.

Veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım analizi (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi) yapıldı ve normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle veriler parametrik olmayan testler ile yapıldı. Niteliksel veriler için sayı ve yüzde; niceliksel veriler için ortalama ve standart sapma analizleri yapıldı. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile, sürekli değişkenler ikili gruplarda Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların %52,3'ünün kız, %80,2'sinin down sendromlu olduğu ve yaş ortalamasının $16,82 \pm 24,57$ ay olduğu saptandı.

Hastaların %21,6'sında banding olduğu, %69,4'üne çift yama yapıldığı, %38,7'sinin inotrop dozunun tek doz olduğu, %14,4'ünde nörolojik hadise olduğu, %57,7'sinde enfektif hadise olduğu, %11,7'sinde ecmo ihtiyacı olduğu, 2,3,4 ve 7. yılda reoperasyon olan hasta oranlarının %1,05 olduğu, ekstübasyon süresinin $6,42 \pm 12,53$ gün, yoğun bakım yatış süresinin $10,84 \pm 14,03$ gün ve hastane yatış süresinin $17,57 \pm 17,16$ gün olduğu saptandı Hastaların zamana göre kapak yetmezliği dağılımları Tablo I ve Tablo II'de yer almaktadır.

Hastaların ek komplikasyon dağılımlarında en çok (%11,7-%11,7) çeşitli nedenlerden dolayı ekstra korporal membran oksijenatörü (ECMO) ihtiyacı komplikasyonu ve pulmoner hipertansiyon + pnömoni + uzamış entübasyon + uzamış yoğun bakım yatışı görüldü (Tablo II).

Ameliyat olan hastaların mortalite oranı %13,5 saptandı

Mortalite gelişen hastaların %93,4'ünün postoperatif 1. ay içerisinde, %6,6'sının 1. yıl içerisinde olduğu saptandı.

Mortalite durumuna göre çeşitli değişkenlerin karşılaştırılmasında; ekstübasyon süresi ve yoğun bakım kalış süresi değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Ekstübasyon süresi değişkeninde Mortalite gelişen hastaların ekstübasyon süreleri ($6,08 \pm 12,41$) daha düşük bulunurken; yoğun bakımda kalış süreleri ($14,46 \pm 16,24$) daha uzun bulundu. Mortalite gelişen hastaların %60'ının erkek olduğu, %86,7'sinin Down sendromlu olduğu, %21,6'sında banding olduğu, %80'ine çift yama uygulandığı, %33,3'üne tek doz inotrop uygulandığı, %26,7'sinde nörolojik hadise olduğu, %53,3'ünde enfektif hadise olduğu, %80'inde ECMO ihtiyacı olmadığı ve reoperasyon yapılmadığı saptandı (Tablo III). Reoperasyon yapılan 4 hasta (2. yılda 1 hasta, 3 .yılda 1 hasta, 4. yılda 1 hasta, 7. yılda 1 hasta olmak üzere) mitral kapak yetmezliği nedeni opere oldu.

Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı

Tablo I. Kapak yetmezliğinin zamana göre dağılımı.

| | n | % |
|----------------------------|-----|------|
| Postoperatif 1. gün | | |
| MY ve TY yok | 7 | 6,3 |
| Min MY min TY | 35 | 31,5 |
| Orta MY orta TY | 27 | 24,3 |
| Orta MY min TY | 39 | 35,1 |
| Ağır MY orta TY | 1 | 0,9 |
| Ağır MY min TY | 2 | 1,8 |
| Toplam | 111 | 100 |
| 1. ay | | |
| MY ve TY yok | 9 | 9,4 |
| Min MY min TY | 35 | 36,5 |
| Orta MY orta TY | 14 | 14,6 |
| Orta MY min TY | 34 | 35,4 |
| Ağır MY orta TY | 2 | 2,1 |
| Ağır MY min TY | 2 | 2,1 |
| Toplam | 96 | 100 |
| 3. ay | | |
| MY ve TY yok | 9 | 9,6 |
| Min MY min TY | 31 | 33 |
| Orta MY orta TY | 13 | 13,8 |
| Orta MY min TY | 34 | 36,2 |
| Ağır MY min TY | 7 | 7,4 |
| Toplam | 94 | 100 |
| 6. ay | | |
| MY ve TY yok | 11 | 12 |
| Min MY min TY | 27 | 29,3 |
| Orta MY orta TY | 12 | 13 |
| Orta MY min TY | 36 | 39,1 |
| Ağır MY min TY | 6 | 6,5 |
| Toplam | 92 | 100 |
| 1. yıl | | |
| MY ve TY yok | 7 | 8,4 |
| Min MY min TY | 28 | 33,7 |
| Orta MY orta TY | 10 | 12 |
| Orta MY min TY | 31 | 37,3 |
| Ağır MY orta TY | 1 | 1,2 |
| Ağır MY min TY | 6 | 7,2 |
| Toplam | 83 | 100 |
| 2. yıl | | |
| MY ve TY yok | 7 | 9,3 |
| Min MY min TY | 30 | 40 |
| Orta MY orta TY | 12 | 16 |
| Orta MY min TY | 21 | 28 |
| Ağır MY orta TY | 1 | 1,3 |
| Ağır MY min TY | 4 | 5,3 |
| Toplam | 75 | 100 |
| 5. yıl | | |
| MY ve TY yok | 4 | 6,6 |
| Min MY min TY | 28 | 45,9 |
| Orta MY orta TY | 8 | 13,1 |
| Orta MY min TY | 12 | 19,7 |
| Ağır MY min TY | 8 | 13,1 |
| Ağır MY ağır TY | 1 | 1,6 |
| Toplam | 61 | 100 |
| 7. yıl | | |
| MY ve TY yok | 2 | 4,3 |
| Min MY min TY | 21 | 44,7 |
| Orta MY orta TY | 5 | 10,6 |
| Orta MY min TY | 11 | 23,4 |
| Ağır MY orta TY | 1 | 2,1 |
| Ağır MY min TY | 6 | 12,8 |
| Ağır MY ağır TY | 1 | 2,1 |
| Toplam | 47 | 100 |

Tablo I. (Devamı)

| | n | % |
|-----------------|----|------|
| 8. yıl | | |
| MY ve TY yok | 1 | 2,8 |
| Min MY min TY | 15 | 41,7 |
| Orta MY orta TY | 5 | 13,9 |
| Orta MY min TY | 12 | 33,3 |
| Ağır MY min TY | 3 | 8,3 |
| Toplam | 36 | 100 |
| 9. yıl | | |
| MY ve TY yok | 1 | 3 |
| Min MY min TY | 15 | 45,5 |
| Orta MY orta TY | 2 | 6,1 |
| Orta MY min TY | 11 | 33,3 |
| Ağır MY orta TY | 1 | 3 |
| Ağır MY min TY | 3 | 9,1 |
| Toplam | 33 | 100 |
| 10. yıl | | |
| MY ve TY yok | 1 | 4,2 |
| Min MY min TY | 9 | 37,4 |
| Orta MY orta TY | 3 | 12,5 |
| Orta MY min TY | 10 | 41,7 |
| Ağır MY min TY | 1 | 4,2 |
| Toplam | 24 | 100 |
| 12. yıl | | |
| MY ve TY yok | 6 | 42,9 |
| Orta MY orta TY | 2 | 14,3 |
| Orta MY min TY | 6 | 42,8 |
| Toplam | 14 | 100 |
| 14. yıl | | |
| MY ve TY yok | 3 | 50 |
| Orta MY orta TY | 2 | 33,3 |
| Orta MY min TY | 1 | 16,7 |
| Toplam | 6 | 100 |

Tablo II. Ek komplikasyon dağılımı.

| Ek komplikasyonlar | n (111) | % |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|
| Covid nedenli uzun yatış | 2 | 1,8 |
| Çeşitli nedenlerden dolayı ECMO ihtiyacı | 13 | 11,7 |
| Geçici pace ihtiyacı olan geçici atriyoventriküler tam blok | 4 | 3,6 |
| Geçirilmiş SVT/JET | 7 | 6,3 |
| Kalıcı atriyoventriküler tam blok nedenli kalıcı pace implantasyonu | 4 | 3,6 |
| Pnömotorax nedenli tüp torokostomi uygulaması | 4 | 3,6 |
| Preoperatif üst solunum yolu enfeksiyonu/ateş olan hastalarda postoperatif pnömoni gelişimi | 5 | 4,5 |
| Pulmoner hipertansiyon+Pnömoni+Jet | 5 | 4,5 |
| Pulmoner hipertansiyon+pnömoni+uzamış entübasyon+uzamış yoğun bakım yatışı | 13 | 11,7 |
| Rezidüel mitral kleft | 11 | 9,9 |
| Sağ juguler ven ile karotis arasında iatrojenik av fistül | 1 | ,9 |
| Sternum yara yeri enfeksiyon nedenli debritleme | 1 | ,9 |
| Subaortik membran oluşumu | 1 | ,9 |
| Subglottik darlık nedenli balon dilatasyon uygulaması | 1 | ,9 |
| Tedaviye dirençli svt nedenli arrest | 3 | 2,7 |
| Yok | 36 | 32,4 |

Tablo III. Mortalite durumuna göre çeşitli değişkenlerin karşılaştırılması.

| | Mortalite | | X ² | p |
|-------------------------------------------|-------------|-------------|----------------|--------------|
| | Evet | Hayır | | |
| Cinsiyet | | | | |
| Kız | 6 (%40) | 52 (%54,2) | 1,044 | 0,229* |
| Erkek | 9 (%60) | 44 (%45,8) | | |
| Down sendromu | | | | |
| Var | 13 (%86,7) | 76 (%79,2) | 0,459 | 0,39* |
| Yok | 2 (%13,3) | 20 (%20,8) | | |
| Banding | | | | |
| Var | 2 (%13,3) | 22 (%22,9) | 0,703 | 0,323* |
| Yok | 13 (%86,7) | 74 (%77,1) | | |
| Yama türü | | | | |
| Nunn | 3 (%20) | 31 (%32,3) | 0,922 | 0,261* |
| Çift | 12 (%80) | 65 (%67,7) | | |
| İnotrop dozu | | | | |
| Yok | 3 (%20) | 28 (%29,2) | 2,938 | 0,568 |
| Tek | 5 (%33,3) | 38 (%39,6) | | |
| 2'li | 3 (%20) | 16 (%16,7) | | |
| 3'lü | 3 (%20) | 7 (%7,3) | | |
| 4'lü | 1 (%6,7) | 7 (%7,3) | | |
| Nörolojik hadise | | | | |
| Var | 4 (%26,7) | 12 (%12,5) | 2,11 | 0,145* |
| Yok | 11 (%73,3) | 84 (%87,5) | | |
| Enfektif hadise | | | | |
| Var | 8 (%53,3) | 56 (%58,3) | 0,133 | 0,463* |
| Yok | 7 (%46,7) | 40 (%41,7) | | |
| ECMO ihtiyacı | | | | |
| Var | 3 (%20) | 10 (%10,4) | 1,152 | 0,245* |
| Yok | 12 (%80) | 86 (%89,6) | | |
| Reoperasyon | | | | |
| Yok | 11 (%100) | 81 (%95,4) | 0,54 | 0,969 |
| 2 | | 1 (%1,2) | | |
| 3 | | 1 (%1,2) | | |
| 4 | | 1 (%1,2) | | |
| 7 | | 1 (%1,2) | | |
| | | | U | p |
| Yaş (Ort.±SS) | 10,73±7,31 | 17,77±26,16 | 676 | 0,704 |
| Ekstübasyon süresi (Ort.±SS) | 6,08±12,41 | 9,4±13,91 | 1,397 | 0,033 |
| Yoğun bakım kalış süresi (Ort.±SS) | 14,46±16,24 | 10,28±13,66 | 1,642 | 0,021 |
| Hastane yatış süresi (Ort.±SS) | 19,86±19,87 | 17,21±16,78 | 712,5 | 0,997 |

X²: Ki-Kare testi, U: Mann-Whitney U testi, *Fisher'sExact test

Hastaların ek komplikasyon durumlarına göre mortalite durumunun karşılaştırılmasında Tablo V'de verilmiştir. Anlamlı farklılık bulunan değişkenlerde mortalite gelişen hasta sayısı daha yüksek bulundu (a>b) (Tablo IV).

Tablo IV. Mortalite durumuna göre ek komplikasyonların karşılaştırılmaları.

| | Mortalite | | X ² | p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
| | Evet | Hayır | | |
| Ek komplikasyonlar | | | | |
| Covid nedenli uzun yatış | | 2 (2,1) | | |
| Çeşitli nedenlerden dolayı ECMO ihtiyacı | | 13 (%13,5) | | |
| Geçici pace ihtiyacı olan geçici atriyoventriküler tam blok | | 4 (4,2) | | |
| Geçirilmiş SVT/JET | 2 (%13,3) | 5 (%5,2) | | |
| Kalıcı atriyoventriküler tam blok nedeniyle kalıcı pace implantasyonu | | 4 (%4,2) | | |
| Pnömotorax nedenli tüp torokostomi uygulaması | | 4 (%4,2) | | |
| Preoperatif üst solunum yolu enfeksiyonu/ateş olan hastalarda postoperatif pnömoni gelişimi | 4 _a (%26,7) | 1 _b (%1) | | |
| Pulmonerhipertansiyon+Pnömoni+Jet | 3 _a (%20) | 2 _b (%2,1) | | |
| Pulmonerhipertansiyon+pnömoni+uzamışentübasyon+uzamış yoğun bakım yatışı | 3 (%20) | 10 (%10,4) | | 61,919 <0,001 |
| Rezidüel mitral kleff | | 11 (%11,5) | | |
| Sağ juguler ven ile karotis arasında iatrojenik av fistül | | 1 (%1) | | |
| Sternum yara yeri enfeksiyon nedeniyle debritman | | 1 (%1) | | |
| Subaortik membran oluşumu | | 1 (%1) | | |
| Subglottik darlık nedeniyle balon dilatasyon uygulaması | | 1 (%1) | | |
| Tedaviye dirençli svt nedeniyle arrest | 3 _a (%20) | 0 _b | | |
| Yok | | 36 (37,5) | | |

Hastaların yama türüne göre ek komplikasyonların karşılaştırılmasında; pnömotorax nedenli tüp torokostomi uygulaması ve pulmoner hipertansiyon+pnömoni+uzamış entübasyon+uzamış yoğun bakım yatışı komplikasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Anlamlı farklılığın bulunduğu değişkenlerde modifiye tek yama tekniği ile ameliyat olan hastaların sayısı daha fazla bulundu (Tablo V).

Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı

Tablo V. Yama türüne göre ek komplikasyonların karşılaştırılmaları.

| Ek komplikasyon | Nunn-çift yama | | X ² | p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-------------|
| | Nunn | Çift | | |
| Covid nedenli uzun yatış | | 2 (%2,6) | | |
| Çeşitli nedenlerden dolayı ECMO ihtiyacı | 6 (%17,6) | 7 (9,1) | | |
| Geçici pace ihtiyacı olan geçici atriyoventriküler tam blok | 1 (%2,9) | 3 (%3,9) | | |
| Geçirilmiş SVT/JET | 2 (%5,9) | 5 (%6,5) | | |
| Kalıcı atriyoventriküler tam blok nedenli kalıcı pace implantasyonu | | 4 (%5,2) | | |
| Pnömotorax nedenli tüp torokostomi uygulaması | 4 _a (%11,8) | 0 _b | | |
| Preoperatif üst solunum yolu enfeksiyonu/ateş olan hastalarda postoperatif pnömoni gelişimi | 1 (%2,9) | 4 (%5,2) | | |
| Pulmoner hipertansiyon+Pnömoni+Jet | 1 (%2,9) | 4 (%5,2) | 26,832 | 0,03 |
| Pulmoner hipertansiyon+pnömoni+uzamış entübasyon+uzamış yoğun bakım yatışı | 8 _a (%23,5) | 5 _b (%6,5) | | |
| Rezidüel mitral klef | 1 (%2,9) | 10 (%13) | | |
| Sağ juguler ven ile karotis arasında iatrojenik av fistül | 1 (%2,9) | | | |
| Sternum yara yeri enfeksiyon nedenli debritleme | | 1 (%1,3) | | |
| Subaortik membran oluşumu | | 1 (%1,3) | | |
| Subglottik darlık nedenli balon dilatasyon uygulaması | | 1 (%1,3) | | |
| Tedaviye dirençli svt nedenli arrest | 1 (%2,9) | 2 (%2,6) | | |
| Yok | 8 (%23,5) | 28 (%36,4) | | |

Yama türüne göre kapak yetmezliğinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0,05) (Tablo VI).

Limitasyonlar

Hastaların uzun süreli takipte kalmaması, tetkik eksiklikleri, veri girişlerinin efektif yapılmaması, epikrizlerdeki eksiklikler, hastane ve e-nabız veri tabanı kaynaklı eski verilere ulaşılamaması, ek kardiyak anomalilere sahip olunması, total AVSD tanısı ile alınıp univentriküler tamir yapılmış olması nedeniyle 300 hastanın sadece 111 hastası çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Tablo VI. Yama türüne göre kapak yetmezliğinin karşılaştırılması.

| | Nunn-çift yama | | | |
|-----------------|----------------|------------|-------|-------|
| | Nunn | Çift | X | p |
| 1. ay | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%3,6) | 8 (%11,8) | | |
| Min MY min TY | 14 (%50) | 21 (%30,9) | | |
| Orta MY orta TY | 4 (%14,3) | 10 (%14,7) | 5,177 | 0,395 |
| Orta MY min TY | 9 (%32,1) | 25 (%36,8) | | |
| Ağır MY orta TY | | 2 (%2,9) | | |
| Ağır MY min TY | | 2 (%2,9) | | |
| 3. ay | | | | |
| MY ve TY yok | 2 (%7,4) | 7 (%10,4) | | |
| Min MY min TY | 9 (%33,3) | 22 (%32,8) | | |
| Orta MY orta TY | 5 (%18,5) | 8 (%11,9) | 1,51 | 0,825 |
| Orta MY min TY | 10 (%37) | 24 (%35,8) | | |
| Ağır MY min TY | 1 (%3,7) | 6 (%9) | | |
| 6. ay | | | | |
| MY ve TY yok | 2 (%7,4) | 9 (%13,8) | | |
| Min MY min TY | 6 (%22,2) | 21 (%32,3) | | |
| Orta MY orta TY | 6 (%22,2) | 6 (%9,2) | 3,862 | 0,425 |
| Orta MY min TY | 11 (%40,7) | 25 (%38,5) | | |
| Ağır MY min TY | 2 (%7,4) | 4 (%6,2) | | |
| 1. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 2 (%7,4) | 5 (%8,9) | | |
| Min MY min TY | 7 (%25,9) | 21 (%37,5) | | |
| Orta MY orta TY | 3 (11,1) | 7 (%12,5) | 3,418 | 0,636 |
| Orta MY min TY | 12 (%44,4) | 19 (%33,9) | | |
| Ağır MY orta TY | 1 (%3,7) | | | |
| Ağır MY min TY | 2 (%7,4) | 4 (%7,1) | | |
| 2. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%4,3) | 6 (%11,5) | | |
| Min MY min TY | 9 (%39,1) | 21 (%40,4) | | |
| Orta MY orta TY | 4 (%17,4) | 8 (%15,4) | 3,321 | 0,651 |
| Orta MY min TY | 7 (%30,4) | 14 (%26,9) | | |
| Ağır MY orta TY | 1 (%4,3) | | | |
| Ağır MY min TY | 1 (%4,3) | 3 (%5,8) | | |
| 5. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%6,3) | 3 (%6,7) | | |
| Min MY min TY | 7 (%43,8) | 21 (%46,7) | | |
| Orta MY orta TY | 3 (%18,8) | 5 (%11,1) | 5,228 | 0,389 |
| Orta MY min TY | 1 (%6,3) | 11 (%24,4) | | |
| Ağır MY min TY | 4 (%25) | 4 (%8,9) | | |
| Ağır MY ağır TY | | 1 (%2,2) | | |
| 7. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%7,1) | 1 (%3) | | |
| Min MY min TY | 7 (%50) | 14 (%42,4) | | |
| Orta MY orta TY | 1 (%7,1) | 4 (%12,1) | | |
| Orta MY min TY | 1 (%7,1) | 10 (%30,3) | 6,952 | 0,325 |
| Ağır MY orta TY | 1 (%7,1) | | | |
| Ağır MY min TY | 3 (%21,4) | 3 (%9,1) | | |
| Ağır MY ağır TY | | 1 (%3) | | |
| 8. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%11,1) | | | |
| Min MY min TY | 2 (%22,2) | 13 (%48,1) | | |
| Orta MY orta TY | 1 (%11,1) | 4 (%14,8) | 4,711 | 0,318 |
| Orta MY min TY | 4 (%44,4) | 8 (%29,6) | | |
| Ağır MY min TY | 1 (%11,1) | 2 (%7,4) | | |

Tablo VI. (Devamı)

| | Nunn-çift yama | | | |
|-----------------|----------------|-----------|-------|-------|
| | Nunn | Çift | X | p |
| 9. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%12,5) | | | |
| Min MY min TY | 2 (%25) | 13 (%52) | | |
| Orta MY orta TY | | 2 (%8) | 6,072 | 0,299 |
| Orta MY min TY | 4 (%50) | 7 (%28) | | |
| Ağır MY orta TY | | 1 (%4) | | |
| Ağır MY min TY | 1 (%12,5) | 2 (%8) | | |
| 10. yıl | | | | |
| MY ve TY yok | 1 (%25) | | | |
| Min MY min TY | 1 (%25) | 8 (%40) | | |
| Orta MY orta TY | | 3 (%15) | 6,08 | 0,193 |
| Orta MY min TY | 2 (%50) | 8 (%40) | | |
| Ağır MY min TY | | 1 (%5) | | |
| 12. yıl | | | | |
| Min MY min TY | | 6 (%46,2) | | |
| Orta MY orta TY | | 2 (%15,4) | 1,436 | 0,488 |
| Orta MY min TY | 1 (%100) | 5 (%38,5) | | |
| 14. yıl | | | | |
| Min MY min TY | | 3 (%50) | | |
| Orta MY orta TY | | 2 (%33,3) | | |
| Orta MY min TY | | 1 (%16,7) | | |

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde AVSD cerrahi tedavisinde modifiye tek veya çift yama teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, cerrahi yaştaki erken yaş ve yoğun bakım süreçlerindeki iyileşmeler gibi faktörlere bağlı olarak morbidite ve mortalitede önemli azalmalar gözlenmektedir. Bunlar, tanı ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere atfedilmektedir. Bu çalışmada, AVSD tanısıyla tek veya çift yama teknikleri ile ameliyat edilen 111 hastanın ameliyat sonrası sonuçları 14 yıllık bir süre boyunca değerlendirilmiştir.

Şaşmazel ve ark.'nin⁷ çalışmasına 29 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, erkek hasta oranının %55,17 olduğunu, Down sendromlu hasta oranının %65,5 olduğunu ve yaş ortalamasının 7,25±4,6 ay olduğunu bulmuştur. Pehlivan'ın⁸ çalışmasında ise dişi hasta oranının %60,25, Down sendromu oranının %32 ve ortanca yaşın 10 ay (3-180 ay) olduğu bulunmuştur. AVSD'li hastaların yaklaşık yarısının Down sendromuna sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir⁹⁻¹². Kuzey Amerika'da yedi merkezde yapılan bir iş birliği çalışmasında, toplam AVSD'li hastaların ameliyat yaşı için ortanca 3,6 ay bulunmuştur¹³. Çalışmamızda ise hastaların %52,3'ünün dişi, %80,2'sinin Down sendromlu olduğu ve yaş ortalamasının 16,82±24,57 ay olduğu belirlenmiştir.

Şaşmazel ve ark.'nin⁷ çalışmasında, hastaların %6,9'unda banding görüldü, nörolojik olay oranı %10,4, ekstübasyon süresi 1,8±1,65 gün ve yoğun

bakım kalış süresi 3,1±1,7 gün olarak bulundu. Bazı çalışmalarda merkezlerde reoperasyon oranlarının %6-16 arasında olduğu bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Enç ve ark.'nin¹⁸ çalışmasında, yoğun bakım kalış süresi ortalama 6,9±5 gün, hastane kalış süresi 12,8±4,1 gün ve ekstübasyon süresi 5,12±6,17 saat olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastaların %6,6'sında reoperasyon yapıldı. Pehlivan'ın⁸ çalışmasında, ameliyat öncesi dönemde dört hastaya (%5) pulmoner band uygulandı. Kozak ve ark.'nin¹⁹ çalışmasında, 53 tam AVSD hastasının %94,3'ü çift yama, %5,7'si tek yama tekniği uygularken; Boening ve ark.'nin²⁰ çalışmasında, orta seviye AVSD hastalarının %65'i tek yama, %35'i çift yama tekniği uygularken, tam AVSD hastalarının %86'sına çift yama, %14'üne tek yama tekniği uygulandı. Atz ve ark.'nin²¹ çalışmasında, 120 tam AVSD hastasının %18'i tek yama, %72'si çift yama tekniği uygulanmıştır. Son çalışmalarda, çift yama tekniği ile opere edilen tam AVSD'li hastalarda reoperasyon oranlarının %6,8 ila %11 arasında olduğu, ortanca takip süresinin 2,5 ila 7,2 yıl olduğu bildirilmektedir²²⁻²⁴. Hanleyve ark.'nin²⁵, 301 tam AVSD hastasının (%97'si tek yama ile opere edilmiş) serisinde %9 reoperasyon oranı bildirmiştir. Boening ve ark.²⁰, çift yama tekniği ile opere edilen 95 tam AVSD hastasının 14'ünde (%9) reoperasyon yapıldığını, medyan takip süresinin 7,2 yıl olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda, hastaların %21,6'sında banding gözlemlenirken, %69,4'ü çift yama uygulanmış, %38,7'sinde tek doz inotrop alınmış, %14,4'ünde nörolojik olaylar yaşanmış, %57,7'sinde enfeksiyon gelişmiş, %11,7'sinde ECMO gereksinimi olmuş, 2., 3., 4. ve 7. yılda reoperasyon oranları %1,05 olarak belirlenmiş, ekstübasyon süresi 6,42±12,53 gün, yoğun bakım kalış süresi 10,84±14,03 gün ve hastane kalış süresi 17,57±17,16 gün olarak bulunmuştur.

Yeniterzi ve ark.'nin²⁶ çalışmasında, 2 hastada pulmoner hipertansiyon gelişirken, 3 hastada sepsis meydana geldi. Baştürk ve ark.'nin²⁷ 30 hastalık çalışmasında ise, 1 hastada (%3,3) pulmoner hipertansiyon, 4 hastada (%13,3) pnömotoraks, 10 hastada (%33,3) akciğer enfeksiyonu ve 1 hastada (%3,3) sepsis gözlemlendi. Bizim çalışmamızda, hastalarda en yaygın ek komplikasyonlar; farklı nedenlere bağlı ECMO ihtiyacı(kardiyak yetmezlik , pulmoner yetmezlik, sepsis, vb) (%11,7) ve pulmoner hipertansiyon + pnömoni + uzamış entübasyon + uzamış yoğun bakım yatışı (%11,7) olarak gözlemlendi.

Şaşmazel ve ark.'nin⁷ çalışmasında, hastalar ortalama 13,6 ay (9-16 ay aralığında) takip edildi ve hastaların birinde (%5) postoperatif tam atrioventriküler blok gelişti, kalıcı kalp pili takılmasını gerektirdi. Postoperatif yapılan ekokardiyografik incelemeler, üç hastada hafif sol atrioventriküler kapak yetersizliği ve bir hastada orta düzeyde sol atrioventriküler kapak

Total Atrioventriküler Septal Defekt Onarımı

yetersizliği ortaya koydu. Yeniterzi ve ark.'nın²⁶ 29 hastayı içeren çalışmasında, 20 hasta ortalama 3,5 yıl (2-6,5 yıl aralığında) takip edildi. Takip sırasında, 16 hastada (%80) hafif sol atrioventriküler kapak yetersizliği ve 4 hastada (%20) orta düzeyde sol atrioventriküler kapak yetersizliği bulundu. Hafif sağ atrioventriküler kapak yetersizliği 18 hastada (%90) tespit edilirken, orta derecede sağ atrioventriküler kapak yetersizliği 2 hastada (%10) bulundu. Suzuki ve ark.'nın²⁸ çalışmasında, hastaların taburcu edilme sırasında %68'inde hafif ila orta derecede sol atrioventriküler kapak yetersizliği, %3'ünde ise ciddi yetersizlik saptandı. Kuzey Amerika'da yedi merkezin katılımıyla yapılan ortak bir çalışmada, hastalar ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci ve altıncı aylarda sol atrioventriküler kapak yetersizliği açısından değerlendirildi. Ameliyat sonrası ekokardiyografik inceleme, cerrahiden bir ay sonra, parsiyel AVSD'li 19 hastadan 11'inde (%18) orta ila şiddetli kapak yetersizliğinin, orta seviye AVSD'li 12 hastadan altısında (%22) olduğunu gösterirken; komplet tip AVSD'li 25 hastadan 29'unda (%24) arttığını ortaya koydu. İnlet VSD'li hastalarda, ameliyat sonrası iki hastada (%25) orta ila şiddetli sol AV kapak yetersizliği gelişirken, ameliyat öncesi orta ila şiddetli sol AV kapak yetersizliği mevcut değildi. Altıncı ayda yapılan değerlendirme, toplamda 149 hastada, parsiyel AVSD'li 38 hastadan 11'inde (%29), orta seviye AVSD'li 21 hastadan yedisinde (%33), komplet AVSD'li 82 hastadan 18'inde (%22) ve inlet VSD'li yedi hastadan ikisinde (%29) orta ila şiddetli kapak yetersizliği olduğunu gösterdi. Minich ve ark.²⁹ tarafından yapılan bir çalışmada, parsiyel ve orta dereceli AVSD'si olan toplam 87 hastadan, ameliyat öncesi ekokardiyografik değerlendirme 31 hastada (%36) orta ila şiddetli sol AV kapak yetersizliği belirledi, bir ay sonrad değerlendirilen 59 hastanın 12'sinde (%20) orta ila şiddetli sol AV kapak yetersizliği tespit edildi. Altıncı aydan sonra ve ameliyat sonrası değerlendirilen 59 hastadan 18'inde (%31) sol AV kapak yetersizliğinde anlamlı bir artış bildirilmedi. Kozak ve ark.¹⁹, median yaşları 6,7 ay olan tam AVSD'li 53 hastanın cerrahi tedavi gördüğü bir çalışma yürüttü. Hastaların ameliyat öncesi %49,1'inde orta-şiddetli sol AV kapak yetmezliği saptandı. İlk 30 gün içinde yapılan postoperatif ekokardiyografik incelemede ise hastaların %39,6'sında orta-şiddetli sol AV kapak yetmezliği tespit edildi. Ten Harkel ve ark.³⁰, parsiyel ve tam AVSD nedeniyle cerrahi tedavi gören 164 hastayı medyan yaşları 7 ay olan bir çalışmada sol AV kapak yetmezliği gelişimi ve reoperasyon risk faktörlerini belirlemek amacıyla incelediler. Uzun bir süre (medyan 66 ay, 9 ay ile 12 yıl arası) izlenen 157 hastanın 111'inde tam, 46'sında parsiyel AVSD tespit edildi. Hastaların %8'inde preoperatif dönemde önemli sol AV kapak yetmezliği saptandı ve %10'unun erken postoperatif dönemde önemli sol AV kapak yetmezliği

vardı. Bu 16 hastanın dördünde kapak yetersizliği kendiliğinden geriledi. Takip sırasında, önemli kapak yetersizliği gelişimi olan tüm on dört hastada görüldü. Medyan yaşları 20 ay olan parsiyel ve orta derecede AVSD için cerrahi tedavi gören 87 hastayı içeren başka bir çalışmada, hastaların %36'sında preoperatif dönemde orta derecede sol AV kapak yetmezliği saptandı³⁰. Birinci ay kontrolünde, 87 hastanın 17'sinde (%20) orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliği saptanırken, altıncı ay postoperatif değerlendirmede ise 59 hastanın 12'sinde (%20) orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliği bulundu. Pehlivan'ın⁸ çalışmasında, orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliği açısından ameliyat sonrası ilk ekokardiyogram ile ameliyat sonrası ortalama 8,6 yıl sonra yapılan son ekokardiyogram karşılaştırıldı. Son ekokardiyogramda, orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliğinin, ilk ekokardiyogramdaki sol ve tek AV kapak yetersizliğine göre orta ve komple AVSD'li hastalarda daha yaygın olduğu bulundu. Boeing ve ark.'nın²⁰ çalışmasında, hastaların %6'sında ameliyat sonrası orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliği saptanırken, son kontrolde hastaların %20,4'ünde bulundu. Pehlivan'ın⁸ çalışmasında, orta-şiddetli sol AV kapak yetersizliği ameliyat sonrası hastaların %52,5'inde görülürken (%6'sı önemli), ortalama 8,6 yıl sonra hastaların %62,2'sinde görüldü (%11,5'i önemli). Çalışmamızda kapak yetmezlik oranlarının zamana göre değişkenliği Tablo I ve II de yer almaktadır. Yeniterzi ve ark.'nın²⁶ 2001-2009 yılları arasında 29 hastayı içeren çalışmasında, erken mortalite 3 hastada (%10,3) gözlemlendi. Şaşmaz ve ark.'nın⁷ çalışmasında, tek yama cerrahisi geçiren hastalardan 3'ü (%27,3) ve çift yama cerrahisi geçirenlerden 2'si (%11,1) mortalite gelişti (genel mortalite oranı %17,3). Suzuki ve ark.'nın²⁸ çalışmasında, median yaşları 4,8 ay olan hastalar arasında ameliyat sonrası 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %98, %95 ve %95 olarak bulundu. Enç ve ark.'nın¹⁸ 45 hastayı içeren çalışmasında, erken postoperatif mortalite oranı %18 idi (n=8). St. Louis ve ark.³¹, 2008-2011 yılları arasında 101 merkezde 2399 komplet AVSD hastasının ameliyat edildiği bir seride hastane mortalite oranını %3 olarak rapor etti. Başgöze³², 2014-2018 yılları arasında opere edilen 89 komplet AVSD tanılı hastada %10,1 mortalite oranı buldu. Erek ve ark.'nın³³, 2000-2007 yılları arasında ameliyat edilen 46 hastayı içeren çalışmasında, erken mortalite oranı %10,7 olarak bulundu. Ginde ve ark.³⁴, 1974-2000 yılları arasında opere edilen 198 komplet AVSD hastasının bulunduğu bir seride hastane mortalite oranını %10,1 olarak rapor etti. Bizim çalışmamızda, ameliyat edilen hastalar arasında mortalite oranı %13,5 olarak bulundu.

Başgöze'nin³² çalışmasında, mortalite gelişen hastalar grubunun yaş ortalamasının taburcu olan hastalar grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. St. Louis ve ark.'nın³¹ çalışmasında, 2,5 ay ve altı yaş grubunun

daha yüksek bir mortalite riskine sahip olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda mortalite sonucuna göre çeşitli değişkenlerin karşılaştırılmasında, ekstübasyon süresi ve yoğun bakım süresi değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p<0,05$). Mortalite gelişen hastaların ekstübasyon süreleri ($6,08\pm 12,41$) daha kısa bulunurken; yoğun bakım süreleri ($14,46\pm 16,24$) daha uzundu. Mortalite gelişen hastaların %60'ının erkek, %86,7'sinin Down sendromlu, %86,7'sinin banding uygulanmamış, %80'inin çift yama onarımı yapılmış, %33,3'ünün tek doz inotrop aldığı, %73,3'ünün nörolojik olaylar yaşamadığı, %53,3'ünün enfeksiyonel olaylar yaşadığı (kalp akciğer makinesine bağlanmasından ötürü gelişen immün supresyon nedeni ile postoperatif >38.3 C ateş olan tüm hastalar enfekte kabul edildi.), %80'inin ECMO'ya ihtiyacı duymadığı ve reoperasyon yapılmadığı gözlemlendi.

Başgöze'nin³² çalışmasında, mortalite gelişen tüm hastaların preoperatif ekokardiyografik verilere göre önemli derecede pulmoner hipertansiyonu vardı, taburcu edilen grupta ise önemli pulmoner hipertansiyonlu hasta oranı %67,5 olarak bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulundu. Enç ve ark.'nın¹⁸ çalışmasında, iki hasta sepsisten, biri 18. gününde diğeri 16. gününde olmak üzere, diğer dört hasta ise düşük kalp debisinden kaybedilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ek komplikasyonlarına dayalı olarak mortalite durumunun karşılaştırılmasında, preoperatif üst solunum yolu enfeksiyonu/ateş olan hastalarda postoperatif pnömoni gelişimi ve pulmoner hipertansiyon + pnömoni + jet ve tedaviye dirençli SVT komplikasyonlarına bağlı arrest durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlendi ($p<0,05$). Anlamlı farklılıkların olduğu değişkenlerde ölen hasta sayısı daha yüksek bulundu.

Başgöze'nin³² çalışmasında, ek komplikasyonlar açısından tek yama ve çift yama cerrahilerinin karşılaştırılması, pnömoni ve reentübasyon komplikasyonlarında anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur, bu komplikasyonları yaşayan hastaların sayısının tek yama grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, tek yama cerrahilerinde anlamlı farklılık gösteren ek komplikasyonların sayısının çift yama cerrahilerine kıyasla daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

Başgöze'nin³² çalışmasında tek yama ve çift yama operasyonlarının kapak yetersizliği açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde, kendi çalışmamızda da tek yama ve çift yama operasyonlarının kapak yetersizliği açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda, kız oranı, erkeklere kıyasla daha yüksekti ve operasyon yaşının ortalaması, literatürdeki çalışmalara göre daha

yüksekti. Down sendromlu hasta oranı, literatür çalışmalarına kıyasla daha yüksek bulundu. Çalışmamızda belirlenen en yaygın ek komplikasyonlar arasında ECMO ihtiyacı ve pulmoner hipertansiyon + pnömoni + uzamış entübasyon + uzamış yoğun bakım kalışı yer aldı. Çalışmamızdaki mortalite oranı, literatür çalışmalarına benzer bulundu. Çalışmamızdaki mortalite gelişen hastalarda ekstübasyon süresi daha kısa, yoğun bakım süresi daha uzundu.

Çalışma sonuçlarına dayanarak, hastaların entübasyon süresinin yeterliliğinin gözden geçirilmesi, preoperatif dönemde hastanın enfeksiyon durumunun detaylı araştırılması ve postoperatif komplikasyonların oluşmasını önlemek için preoperatif hazırlığın iyileştirilmesi, veri girişlerinin daha özenli yapılması önerilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 21/02/2023
Karar No: 2023-4/17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale ve tezimde her zaman yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Işık Şenkaya Sıgnak'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Muresan D, Marginean C, Zaharie G, et al. Complete atrioventricular septal defect in the era of prenatal diagnosis. *Med. Ultrason* 2016;18(4):500-7.
2. Fyler DC, Buckley LP, Hellenbrand WE, et al. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980;65:375-461.
3. HAY. Lange Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
4. Deraz S, Ismail M. Single patch technique versus double patch technique in repair of complete atrioventricular septal defect. *The Egyptian Heart Journal* 2014;66 (2):177-82.
5. Jonas RA, Mora B. Individualized approach to repair of complete atrioventricular canal: selective use of the traditional single-patch technique versus the Australian technique. *World Journal for Pediatric Congenital Heart Surgery* 2010;1(1):78-86.
6. Crawford FA (ed). Atrioventricular canal: single-patch technique. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, Elsevier; 2007.
7. Şaşmazel A, Yıldırım A, Baysal A, et al. Komplet atriyoventriküler septal defektlerde modifiye tek yama ve çift yama tekniklerinin değerlendirilmesi ve kısa dönem sonuçlarımız. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011;19(3):317-322.
8. Pehlivan E. Atriyoventriküler Septal Defekli Hastalarda Atriyoventriküler Kapak Yetersizliğinin Seyri (Uzmanlık Tezi). İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2019.

Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı

9. AndersonRH, HoSY, Falcao S, et al. Thediagnosticfeatures of atrioventricular septal defect with common atrioventricular junction. *Cardiol Young* 1998;8(1):33-49.
10. HoffmanJI. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*1995;16:103-13.
11. Samanek M, Slavik Z, Zborilova B, et al. Prevalence, treatment and outcome of heartdisease in live-born children: a prospective analysis of 91823 live-born children. *Pediatr Cardiol* 1989;10:205-11.
12. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, et al. Genetic Basisfor Congenital Heart Defects: Current Knowledge: a Scientific Statement from the American Heart Association Congenital cardiac defects committee, council on cardiovascular disease in theyoung: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:3015-38.
13. Kaza A, ColanSD, Jagggers J, et al. Surgical interventions for atrioventricular septal defect subtypes: the pediatric heart network experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1468-75.
14. Dhannapuni R, Gladman G, Kerr S, et al. Complete atrioventricular septal defect: Outcome of pulmonary artery banding improved by adjustable device. *J Thorac Cardiovasc Surg*2011;141:179-82.
15. Dodge-Khatami A, Herger S, Rousson V, et al. Outcomes and reoperations after total correction of complete atrio-ventricular septal defect *Eur J Cardio thorac Surg* 2008;34(4):745-50.
16. PoirierNC, Williams WG, ArsdellGS, et al, Omran A, et al. A novel repair for patients with atrioventricular septal defect requiring reoperation for left atrioventricular valve regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*2000;18:54-61.
17. ReddyVM, McElhinney DB, Brook MM, et al. Atrioventricular valve function after single patch repair of complete atrioventricular septal defect in infancy: How early should repair be attempted? *J Thorac Cardio vascSurg* 1998;115(5):1032-40.
18. Enç Y, Aydemir N, Ayoğlu U, et al. Komplet atriyoventriküler septal defekt onarımı: Basitleştirilmiş tek yama mı, çift yama mı?, *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2007;15(3):207-211.
19. Kozak MF, Kozak AC, MarchiCH, et al. Factors associated with moderate or severe left atrioventricular valve regurgitation within 30 days of repair of in complete atrioventricular septal defect. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015;30:198-204.
20. Boening A, Scheewe J, Heine K, et al. Long term results after surgical correction of atrioventricular septal defects. *European Jorunal of Cardio-thoracic Surgery*2002;22:167-173.
21. Atz M, Hawkins J, Lu M, et al. Surgical management of complete atrioventricular septal defect: associations with surgical technique, age and trisomy 21. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1371-9.
22. Prifti E, Bonacchi M, Baboci A, et al. Surgicaloutcome of reoperation due to left atrioventricular valve regurgitation after previous correction of complete atrioventricular septal defect. *J CardSurg* 2013;28:756-63.
23. BogersAJJC, AkkersdijkGP, De LongPL, et al. Results of primary two-patch repair of complete atrioventricular septal defect. *Eur J CardiothoracSurg*2000;18:473-9.
24. Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, et al. Results of left atrioventricular valve reconstruction after previous correction of atrioventricular septal defects. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;12:460-465.
25. HanleyFL, FentonKN, JonasRA, et al. Surgicalrepair of complete atrioventricular canal defects in infancy: Twenty-yearrends. *J Thorac Cardiovasc Surg*1993;106:387-97.
26. Yeniterzi M, Özkara A, Ege E, Narin C, Sarkılar G, Önoğlu R, Karaaslan S, Sargül A. Komplet Atriyoventriküler Septal Defektlerdeki Cerrahi Sonuçlarımız, Selçuk Üniv Tıp Derg 2011;27(1):24-26.
27. Baştürk Y, Tekin E, Uysal A, ve ark. Down Sendromlu Çocuklarda Komplet Atriyoventriküler Septal Defektin Cerrahi Onarımı Sonrası Erken Postoperatif Sonuçlar, *Fırat Tıp Dergisi* 2021;26(3):147-153.
28. Suzuki T, Bove EL, DevaneyEJ, et al. Results of Definitive Repair of Complete Atrioventricular septal defect in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*2008;86:602-603.
29. MinichLL, Atz AM, ColanSD, et al. Partial and transitional atrioventricular septal defect outcomes. *Ann Thorac Surg*2010;89:530-6.
30. Ten Harkel AD, Cromme Dijkhuis AH, HeinermanBC, et al. Development of left atrioventricular valve regurgitation after correction of atrioventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*2005;79:607-12.
31. St Louis JD, Jodhka U, JacobsJP, et al. Contemporary outcomes of complete atrioventricular septal defect repair: analysis of theSociety of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*2014;148:2526-31.
32. Başgöze S. Total Korreksiyon Operasyonu Yapılan İzole Atriyoventriküler Septal Defekt Tanılı Hastaların Postoperatif Erken ve Orta Dönem Sonuçları (Uzmanlık Tezi). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 2018.
33. Ereğ E, Yalçınbaş YK, Türkekul Y, et al. Evaluation of surgical approaches and early and midterm results of treatment for atrioventricular septal defect *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(3):168-174.
34. Ginde S, Lam J, Hill GD, Cohen S, et al. Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(2):369-74.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Acil Servise Motosiklet, Bisiklet ve Scooter Kazaları Nedeni İle Başvuran ve Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi*

Ramazan PEKER¹, Özlem KÖKSAL², Vahide Aslıhan DURAK², Göksel AYDOĞAN²

¹ Defne Devlet Hastanesi Acil Servisi, Defne, Hatay, Türkiye.

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı 2018-2022 yılları arasında motosiklet, bisiklet ve scooter kazaları sonrası acil servise başvuran ve ekstremitte yaralanması saptanan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir. 01.10.2018 - 31.10.2022 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi acil servisine motosiklet, bisiklet ve scooter kazası nedeniyle başvuran olguların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Acil servise başvuran 1204 motosiklet, 573 bisiklet ve 123 scooter olmak üzere toplam 1900 trafik kazası olgusu çalışmaya alındı. Olguların %87,7'si erkekti ve yaş ortalaması 27,9±11,4 yıldır. Kazaların en sık (%40,7) yaz aylarında ve mesai sonrası saatler olan 17:00-00:00 arasında (%40,8) meydana geldiği görüldü. Olguların %13,5'inde üst ekstremitte, %10,6'sında alt ekstremitte fraktürü saptandı. Üst ekstremitte en sık fraktür saptanan kemikler sırasıyla; radius (%4,2), humerus (%2,1) ve klavikula (%2,1) iken, en sık alt ekstremitte fraktürü saptanan kemikler tibia (%4,1), fibula (%2,7) ve metatarsal kemikler (%1,9) idi. Olguların %81,4'ü taburcu olurken, %3,2'si yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatırıldı ve %0,4'ü ise eksitus oldu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; herhangi bir alt ekstremitte kemiğinde fraktür varlığı (OR: 2,250 [%95 GA: 1,211 - 4,180], p= 0,012) ve konsültasyon istenmesi (OR: 2,004 [%95 GA: 1,180 - 3,404], p= 0,011) diğer değişkenlerden bağımsız olarak yoğun bakım ünitesine yatış/eksitus ile ilişki saptandı. Alt ekstremitte kemiklerinde fraktür saptanan ve herhangi bir nedenle konsültasyon istenen olgular arasında yoğun bakım ünitesine yatış/ eksitus riski daha yüksekti. Bu risk faktörlerine sahip olgularda, daha hızlı planlama ve uygun müdahalenin erken dönemde yapılması ile morbidite ve mortalite oranları azaltmada yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. Motosiklet kazası. Scooter kazası.

Analysis of Patients with Extremity Fractures Admitted to the Emergency Department Due to Motorcycle, Bicycle and Scooter Accidents

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the clinical characteristics of patients who applied to the emergency department after motorcycle, bicycle and scooter accidents between 2018 and 2022 and were found to have extremity injuries. The records of the cases who applied to the emergency department of an university hospital due to motorcycle, bicycle and scooter accidents between 01.10.2018 and 31.10.2022 were examined retrospectively. A total of 1900 traffic accident cases, including 1204 motorcycles, 573 bicycles and 123 scooters, who were admitted to the emergency department, were included in the study. 87.7% of the cases were male and the average age was 27.9±11.4 years. It was observed that accidents occurred most frequently (40.7%) in the summer months and between 17:00 and 00:00 (40.8%), which are after working hours. Upper extremity fractures were detected in 13.5% of the cases and lower extremity fractures in 10.6%. The most common bones with fractures in the upper extremity are; radius (4.2%), humerus (2.1%) and clavicle (2.1%), while the most common bones with lower extremity fractures are tibia (4.1%), fibula (2.7%) and metatarsal bones. (1.9%). While 81.4% of the cases were discharged, 3.2% were admitted to the intensive care unit and 0.4% died. According to the results of multivariate logistic regression analysis; Presence of fracture in any lower extremity bone (OR: 2.250 [95% CI: 1.211 - 4.180], p= 0.012) and request for consultation (OR: 2.004 [95% CI: 1.180 - 3.404], p= 0.011) independently of other variables A relationship was detected with ICU admission/exit. The risk of admission to the intensive care unit/exit was higher among cases in which fractures were detected in the lower extremity bones and consultation was requested for any reason. In cases with these risk factors, faster planning and early appropriate intervention may help reduce morbidity and mortality rates.

Keywords: Emergency department. Motorcycle accident. Scooter accident.

Geliş Tarihi: 16. Temmuz. 2024

Kabul Tarihi: 14. Kasım. 2024

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

* 9. EACEM ve 100.yıl TATKON Kongresi'nde (9-12 Kasım 2023, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ramazan PEKER: 0009-0009-1799-325X
Özlem KÖKSAL: 0000-0003-2271-5659
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862
Göksel AYDOĞAN: 0009-0006-2750-207X

Trafik kazaları, Türkiye’de olduğu gibi diğer ülkelerde de önemli bir ölüm ve yaralanma nedenidir. Tüm dünyada trafik kazalarına bağlı olarak yılda 1,2 milyon kişinin öldüğü ve 50 milyon kişinin yaralandığı tahmin edilmektedir. Motosiklet, bisiklet ve scooter kazalarının tüm trafik kazaları içindeki oranı ülkeden ülkeye, şehirden şehire değişiklik gösterse de; yaralanma olasılığı araba kazalarına göre çok daha yüksektir. Araç içi kazalarda seyahat edilen 100 milyon araç mili başına ölüm hızı 1,18 ve yaralanma hızı 101 iken, motosiklet kazalarında bu oranlar sırası ile 39,89 ve 760’dır. Motosiklet sürücülere trafik kazalarında mil başına araç içinde olanlara oranla 32 kat daha fazla ölüm ve 6 kat daha fazla yaralanma riskine sahiptir. Motosiklet türü araçların kazaları, tüm bu özellikleri nedeni ile travmalara bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir¹. Son yıllarda trafik kazalarında motosiklet kazalarına karışan mağdurların sayısında artış gözlemlenmiştir. Bu tür araçlar, hızlı, ekonomik ve düşük maliyetli olması nedeniyle halk tarafından daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte bisiklet sürücülere ve yayalar ile birlikte motosikletliler kazalara oldukça sık maruz kalmaktadır ve ciddi yaralanmalara ve ölüme neden olan kaza istatistiklerinde öne çıkmaktadırlar².

Karayolu trafik yaralanmaları, ölüm, hastaneye yatış, sakatlık ve düşük sosyoekonomik durumun ana nedenleri arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre eylem olmadan, karayolu trafik kazalarının 2030 yılına kadar yedinci önde gelen ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir ve küresel karayolu trafik ölümlerinin yaklaşık %90’ının düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiğini belirtilmektedir. Çoğu düşük ve orta gelirli ülkede yüksek gelirli ülkelerle karşılaştırıldığında, karayolu kullanıcılarının çok daha yüksek bir kısmı yayaları, bisikletlileri ve motosikletlileri içerir, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki ölümcül karayolu trafik yaralanmalarının neredeyse yarısı motosikletliler arasında meydana gelir³. Sıkışık trafik koşullarında rahat kullanım ve dar sokaklarda park etme kolaylığı nedeniyle ticari ulaşımda motosiklet kullanımı giderek artmaktadır. Motosikletli kuryeler, dağıtım sektörünün önemli üyelerinden biridir. Bununla birlikte, motosiklet, bisiklet ve scooter sürücülere yaralanmalara karşı savunmasızdır. Motosiklet türü araç kazaları, bazı ülkelerde toplam trafik ölümlerinin %50’sinden fazlasını oluşturmaktadır. Motosiklet türü araç sürücülere için yaralanma riskleri; sürücü, yol çevre faktörleri, kask takmak, alkol ve diğer uyuşturucuların kullanımı, sürücünün yaşı ve cinsiyeti, deneyimi ve sürücü eğitimi, sürüş hızı ve risk alma davranışları veya ihlalleri gibi faktörlere bağlıdır⁴.

Motosiklet ve benzeri araçların (bisiklet, scooter gibi) kazalarının nedeni olarak belirlenen faktörler (aracın durumu, yol, olumsuz hava koşulları vb.)

arasında trafik kazalarının nedeni olarak en sık tespit edilen “insan faktörü”dür. Erkek sürücüler, kadın sürücülerden daha fazla ölümcül kazaya karışmaktadır. Hem davranışsal düzeyde hem de fiziksel düzeydeki farklılıkların, erkekler ve kadınlar arasındaki trafik kazası yaralanmalarının ciddiyetindeki farklılıkların arkasında olabileceğini belirtilmiştir. Genç yaşta olma, motosiklet türü araçların sürücülere arasında tanımlanan bir diğer risk faktörüdür. Genç sürücülerin kat ettikleri kilometre başına trafik kazası geçirme olasılığı daha yüksektir. Genç erkek motosiklet sürücülere, daha yüksek bir kazaya karışma olasılığı ile ilişkili olan riskli davranışlara daha fazla eğilim göstermektedir. Ayrıca bu kazalar sonrası özellikle ekstremiteler yaralanmaları en sık görülen yaralanma türleri olup, alt ekstremiteler yaralanmaları üst ekstremiteler yaralanmalarına oranla daha sık oranlarda görülmektedir^{5,6}.

Bu çalışmanın amacı 2018-2022 yılları arasında bir üniversite hastanesi acil servisine motosiklet, bisiklet ve scooter gibi araç kazaları sonrası başvuran ve ekstremiteler yaralanması saptanan hastaların epidemiyolojik verilerinin analizini yapmak ve bu sayede ulusal literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya başlamadan önce Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan izin alınarak (karar no: 2022-18/10), 01.10.2018 - 31.10.2022 tarihleri arasında acil servise motosiklet, bisiklet ve scooter kazası nedeniyle başvuran olguların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu tarihler arasında acil servise başvuran, 15-65 yaş aralığında ve kayıtları tam olan bütün olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uymayan olguların tamamı çalışma dışı bırakılmış olup, toplam 1900 olgu çalışmaya alınmıştır. Hasta dosyaları hastane kayıt sistemi olan MIA üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Hasta özellikleri (cinsiyet, yaş, kaza özellikleri (araç türü, kaza zamanı), klinik özellikler (solunum sayısı, sistolik kan basıncı, üst ve alt ekstremiteler kırığı varlığı ve kırık saptanan kemik türü, Glasgow Koma Skoru (GKS), Revize Travma Skoru (RTS), konsültasyon isteme durumu ve konsültasyon istenen bölüm, yatırılan bölüm, uygulanan tedavi ve klinik sonuçları) kaydedilmiştir.

Biyoistatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 25.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca değerleri ile özetlenmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edilmiş ve verilerin normal dağılım varsayımını karşılamadığı görülmüştür. İki grup arasında sürekli sayısal

Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi

değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sonuç parametresini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla, tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan ve birbiri ile etkileşim halinde olmayan parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığı (GA) ile birlikte odds oranının (OR) sunumu ile özetlenmiştir. *p* değerinin 0,05'in altında olması anlamlılık için sınır kabul edilmiştir.

Bulgular

Acil Servise başvuran 1900 trafik kazası olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada araç türü %63.4 motosiklet, %30.2 bisiklet ve %6.5 scooter idi (Tablo I). Olguların %87.7'si erkekti ve yaş ortalaması 27.9 ± 11.4 yıldır (Tablo II).

Tablo I. Olguların cinsiyet, araç türü ve geliş özelliklerinin dağılımı

| Değişkenler | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------|----------|-----------|
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 1666 | 87.7 |
| Kadın | 234 | 12.3 |
| Araç türü | | |
| Motosiklet | 1204 | 63.4 |
| Scooter | 123 | 6.5 |
| Bisiklet | 573 | 30.2 |
| Geliş şekli | | |
| Ambulans | 595 | 36.2 |
| Ayaktan | 1049 | 63.8 |
| Olay yeri/sevk | | |
| Olay yeri | 1696 | 89.3 |
| Sevk | 204 | 10.7 |

Tablo II. Olguların yaş, Glasgow Koma Skoru, alkol oranı, solunum sayısı, kan basıncı ve Revize Travma Skorunun dağılımı.

| Değişkenler | Ort \pm SS | Median |
|-----------------------------|--------------------|--------|
| Yaş (yıl) | 27.9 ± 11.4 | 24 |
| Alkol (promil) | 0.16 ± 0.43 | 0.03 |
| Solunum sayısı | 13.09 ± 1.08 | 13 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 122.27 ± 12.38 | 120 |
| Glasgow Koma Skoru | 14.89 ± 1.01 | 15 |
| Revize travma puanı | 11.94 ± 0.73 | 12 |
| Revize travma skoru | 7.79 ± 0.51 | 7.84 |

Kazaların %40.7'lik kısmı yaz ayları olan Haziran (%13.2), Temmuz (%13.2) ve Ağustos (%14.3) aylarında gerçekleşirken; en sık %25.7 ile 2019 yılında ve %46.8 ile saat 17:00 – 00:00 arasında kazaların gerçekleştiği görüldü.

Olguların %13.5'inde üst ekstremitte, %10.6'sında alt ekstremitte fraktürü saptandı. En sık üst ekstremitte fraktürü saptanan kemikler; radius (%4.2), humerus (%2.1) ve klavikula (%2.1) iken; en sık alt ekstremitte fraktürü saptanan kemikler sırasıyla; tibia (%4.1), fibula (%2.7) ve metatarsal kemikler (%1.9) idi (Tablo III).

Tablo III. Olguların ekstremitte fraktürlerinin dağılımı

| Değişkenler | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------------|----------|-----------|
| Üst ekstremitte kırığı | | |
| Yok | 1643 | 86.5 |
| Var | 257 | 13.5 |
| Radius | 79 | 4.2 |
| Klavikula | 40 | 2.1 |
| Humerus | 40 | 2.1 |
| Ulna | 35 | 1.8 |
| Falanks kemik | 34 | 1.8 |
| Skapula | 26 | 1.4 |
| Metakarpal kemik | 20 | 1.1 |
| Karpal kemik | 13 | 0.7 |
| Omuz | 7 | 0.4 |
| Dirsek | 7 | 0.4 |
| Alt ekstremitte kırığı | | |
| Yok | 1698 | 89.4 |
| Var | 202 | 10.6 |
| Tibia | 78 | 4.1 |
| Fibula | 52 | 2.7 |
| Metatarsal kemik | 37 | 1.9 |
| Tarsal kemik | 32 | 1.7 |
| Pelvis | 26 | 1.4 |
| Femur | 24 | 1.3 |
| Falanks | 23 | 1.2 |
| Patella | 12 | 0.6 |

Olguların %30.3'üne konsültasyon istendi. En sık konsültasyon istenen bölümler; ortopedi ve travmatoloji (%14.5) ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi (PREC) (%10.6) iken; en sık yatış yapılan bölümler ortopedi ve travmatoloji (%10.6) ile beyin cerrahisi (%2.8) oldu (Tablo IV).

Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatan/ eksitus olan olguların RTS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,028$) (Tablo V).

Patella fraktürü saptananlarda ($p=0,007$), tibia fraktürü saptananlarda ($p<0,001$) ve herhangi alt ekstremitte kemiğinde fraktür saptananlarda ($p<0,001$) YBÜ'ne yatış/eksitus sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo VI).

Tablo IV. Konsültasyon istenen ve yatış yapılan bölümlerin dağılımı

| Değişkenler | n | % |
|--------------------------|------|------|
| Konsültasyon | | |
| Yok | 1325 | 69,7 |
| Var | 575 | 30,3 |
| Ortopedi ve travmatoloji | 278 | 14,6 |
| PREC | 202 | 10,6 |
| Genel cerrahi | 141 | 7,4 |
| Beyin cerrahisi | 137 | 7,2 |
| Göğüs cerrahisi | 99 | 5,2 |
| Göz | 96 | 5,1 |
| Kardiyovasküler cerrahi | 39 | 2,1 |
| Reanimasyon | 32 | 1,7 |
| Üroloji | 32 | 1,7 |
| Çocuk cerrahisi | 24 | 1,3 |
| KBB | 13 | 0,7 |
| Kardiyoloji | 11 | 0,6 |
| Kadın doğum | 1 | 0,1 |
| Yatırılan bölüm | | |
| Ortopedi ve travmatoloji | 95 | 5,2 |
| Beyin cerrahisi | 51 | 2,8 |
| Genel cerrahi | 36 | 2,0 |
| Göğüs cerrahisi | 25 | 1,4 |
| PREC | 24 | 1,3 |
| Reanimasyon | 14 | 0,8 |
| Çocuk cerrahisi | 12 | 0,7 |
| Üroloji | 8 | 0,4 |
| Göz | 6 | 0,3 |
| Kardiyovasküler cerrahi | 3 | 0,2 |

Tablo V. Olguların YBÜ'ne yatış/eksitus durumuna göre yaş, GKS, alkol, solunum sayısı, kan basıncı ve RTS dağılımı.

| Değişkenler | YBÜ yatış/eksitus | | p |
|-----------------------------|-------------------|----------------|--------------|
| | Yok (n = 1833) | Var (n = 67) | |
| Yaş (yıl) | 27,87 ± 11,39 | 28,78 ± 11,73 | 0,505 |
| Glasgow Koma Skoru | 14,89 ± 1,02 | 14,84 ± 0,88 | 0,156 |
| Alkol (promil) | 0,16 ± 0,44 | 0,06 ± 0,05 | 0,507 |
| Solunum sayısı (dk) | 13,09 ± 1,09 | 12,99 ± 0,83 | 0,144 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 122,12 ± 12,31 | 126,58 ± 13,56 | 0,051 |
| Revize travma puanı | 11,94 ± 0,74 | 11,96 ± 0,21 | 0,028 |
| Revize travma skoru | 7,79 ± 0,52 | 7,8 ± 0,18 | 0,028 |

Tablo VI. Olgularda alt ekstremite fraktürü varlığına göre yoğun bakım ünitesine yatış/eksitus durumlarının karşılaştırılması

| Değişkenler | YBÜ yatış/eksitus | | | | p |
|------------------------------|-------------------|-------|--------------|------|------------------|
| | Yok (n = 1833) | | Var (n = 67) | | |
| | n | % | n | % | |
| Alt ekstremite kırığı | | | | | |
| Yok | 1648 | 97,1 | 50 | 2,9 | <0,001 |
| Var | 185 | 91,6 | 17 | 8,4 | |
| Pelvis | | | | | |
| Yok | 1810 | 96,6 | 64 | 3,4 | 0,061 |
| Var | 23 | 88,5 | 3 | 11,5 | |
| Femur | | | | | |
| Yok | 1812 | 96,6 | 64 | 3,4 | 0,051 |
| Var | 21 | 87,5 | 3 | 12,5 | |
| Patella | | | | | |
| Yok | 1824 | 96,6 | 64 | 3,4 | 0,007 |
| Var | 9 | 75,0 | 3 | 25,0 | |
| Tibia | | | | | |
| Yok | 1764 | 96,8 | 58 | 3,2 | <0,001 |
| Var | 69 | 88,5 | 9 | 11,5 | |
| Fibula | | | | | |
| Yok | 1784 | 96,5 | 64 | 3,5 | 0,427 |
| Var | 49 | 94,2 | 3 | 5,8 | |
| Tarsal kemik | | | | | |
| Yok | 1801 | 96,4 | 67 | 3,6 | 0,626 |
| Var | 32 | 100,0 | 0 | 0,0 | |
| Metatarsal kemik | | | | | |
| Yok | 1797 | 96,5 | 66 | 3,5 | 1,0 |
| Var | 36 | 97,3 | 1 | 2,7 | |
| Falanks | | | | | |
| Yok | 1811 | 96,5 | 66 | 3,5 | 0,564 |
| Var | 22 | 95,7 | 1 | 4,3 | |

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Konsültasyon istenen olgular arasında YBÜ'ne yatış/eksitus sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo VII).

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ve birbirini kapsamayan parametrelerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, herhangi bir alt ekstremite kemiğinde fraktür varlığı (OR: 2,250 [%95 GA: 1,211 - 4,180], $p = 0,012$) ve konsültasyon isteme (OR: 2,004 [%95 GA: 1,180 - 3,404], $p = 0,011$) oranları diğer değişkenlerden bağımsız olarak YBÜ'ne ve yatış/eksitus ile ilişkili bulundu (Tablo VIII).

Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi

Tablo VII. Konsültasyon istenen bölüme göre olguların Yoğun Bakım Ünitesine yatış/eksitus durumlarının karşılaştırılması

| Değişkenler | YBÜ yatış/eksitus | | | | p |
|------------------------|-------------------|-------|--------------|------|--------|
| | Yok (n = 1833) | | Var (n = 67) | | |
| | n | % | n | % | |
| Konsültasyon | | | | | |
| Yok | 1292 | 97,5 | 33 | 2,5 | <0,001 |
| Var | 541 | 94,1 | 34 | 5,9 | |
| Genel cerrahi | | | | | |
| Yok | 1704 | 96,9 | 55 | 3,1 | 0,001 |
| Var | 129 | 91,5 | 12 | 8,5 | |
| Göğüs cerrahisi | | | | | |
| Yok | 1741 | 96,7 | 60 | 3,3 | 0,051 |
| Var | 92 | 92,9 | 7 | 7,1 | |
| KVC | | | | | |
| Yok | 1799 | 96,7 | 62 | 3,3 | 0,001 |
| Var | 34 | 87,2 | 5 | 12,8 | |
| Beyin cerrahisi | | | | | |
| Yok | 1707 | 96,8 | 56 | 3,2 | 0,003 |
| Var | 126 | 92,0 | 11 | 8,0 | |
| Ortopedi | | | | | |
| Yok | 1576 | 97,2 | 46 | 2,8 | <0,001 |
| Var | 257 | 92,4 | 21 | 7,6 | |
| Reanimasyon | | | | | |
| Yok | 1807 | 96,7 | 61 | 3,3 | <0,001 |
| Var | 26 | 81,3 | 6 | 18,8 | |
| PREC | | | | | |
| Yok | 1645 | 96,9 | 53 | 3,1 | 0,006 |
| Var | 188 | 93,1 | 14 | 6,9 | |
| Göz | | | | | |
| Yok | 1746 | 96,8 | 58 | 3,2 | 0,001 |
| Var | 87 | 90,6 | 9 | 9,4 | |
| Üroloji | | | | | |
| Yok | 1805 | 96,6 | 63 | 3,4 | 0,024 |
| Var | 28 | 87,5 | 4 | 12,5 | |
| Çocuk cerrahisi | | | | | |
| Yok | 1814 | 96,7 | 62 | 3,3 | 0,001 |
| Var | 19 | 79,2 | 5 | 20,8 | |
| Kardiyoloji | | | | | |
| Yok | 1824 | 96,6 | 65 | 3,4 | 0,055 |
| Var | 9 | 81,8 | 2 | 18,2 | |
| KBB | | | | | |
| Yok | 1820 | 96,4 | 67 | 3,6 | 1,0 |
| Var | 13 | 100,0 | 0 | 0,0 | |

Tablo VIII. YBÜ'ne ve yatış/eksitus durumunu etkileyen bağımsız risk faktörleri, çok değişkenli lojistik regresyon analizi

| Parametreler | OR [%95 GA] | p |
|-----------------------------|-----------------------|-------|
| Alt ekstremitte kırığı | 2,250 [1,211 - 4,180] | 0,012 |
| Konsültasyon isteme | 2,004 [1,180 - 3,404] | 0,011 |
| Revize travma puanı (sabit) | 1,154 [0,686 - 1,943] | 0,738 |
| | 0,004 | 0,089 |

Tartışma ve Sonuç

Travma, gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve genç popülasyonlarda (5-29 yaş) ölüm ve hastalık nedenleri listesinde üst sıralarda yer alır⁷. Tüm karayolu trafiği ölümlerinin yarısından fazlası savunmasız olarak yolları kullanan yayalar, bisiklet, scooter ve motosiklet sürücülerinden oluşmakta olup duruma bağlı yaralanma riski dört tekerli araçlara göre 3 kat fazla iken ölüm riski 16 kat daha fazladır^{8,9}. Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu tip kazalar daha fazla meydana gelmekte ve ölüm riski en çok kafa travmasına bağlı olmaktadır^{10,11}. İki tekerlekli motorlu araç sürücülerinde baş ve boyun yaralanmalarının yanında alt ekstremiteler en yaygın ortopedik yaralanma bölgeleridir¹². Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisine motosiklet, bisiklet ve scooter kazası nedeniyle başvuran ve ekstremitte yaralanması saptanan olguların klinik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, olguların sıklıkla genç erkeklerden oluştuğu, kazaların daha çok yaz aylarında ve mesai bittikten sonra meydana geldiği, alt ekstremitte kemiklerinde fraktür olan ve konsültasyon istenen olgular arasında YBÜ'ne yatış ve eksitus riskinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi. Çalışmamızda olguların %87,7'si erkekti ve yaş ortalaması 27,9 ± 11,4 yılı. Çalışmamız bu yönüyle Hidalgo ve ark. 99304 vakayı incelediği retrospektif çalışma, 7714 retrospektif vakanın incelendiği Abrari ve ark. çalışması ve de Koçak ve ark. 57 vakayı prospektif incelediği çalışma ile benzer cinsiyet ve yaş dağılımı göstermiş olup literatüre uyumludur¹³⁻¹⁵. Çalışmamızda değerlendirilen olguların yaş ortalamasının genç erişkinlik dönemine denk geldiği söylenebilir. Silva ve ark. motosiklet kazalarında daha genç (18-24 yaş) yaşta olup hız yapmaya, seyir halinde mesajlaşmaya ve potansiyel yol tehlikelerini gözden kaçırma eğiliminde olan kişilerin kazalara karışma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır¹⁶. Yine İslam'ın yaptığı ve 3031 vakanın incelendiği çalışmada motosiklet, bisiklet ve scooter kazası geçiren olguların çoğunluğunun genç erişkinlerden oluştuğunu belirterek çalışmamızı destekler niteliktedir¹⁷. Çalışmamızda meydana gelen kazaların en sık yaz aylarında ve mesai sonrası saatlerde meydana geldiği görüldü. Bocchialini ve ark. 1262 hastayı incelediği çalışma ve McGuinness ve ark. 178 hastayı incelediği çalışma havalarda daha sıcak olduğu, seyahat etme eğiliminin arttığı, okulların kapalı olduğu, akşam saatlerinde insanların zamanlarının büyük bir kısmını açık havada geçirdiği ve alkol tüketiminin arttığı durumlarda kaza oluşma riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu bilgilerde çalışmamızla uyumludur^{18,19}. Çalışmamızda olguların %13,5'inde üst ekstremitte, %10,6'sında ise alt

ekstremitte fraktürü saptandı. En sık üst ekstremitte fraktürü radius ve humerusta, en sık alt ekstremitte fraktürü ise tibia ve fibula kemiklerindeydi. White ve ark. yaptığı 206 scooter, 2667 motosiklet kazasının incelendiği çalışmada, scooter kullananlarda %59,6, motosiklet kullananlarda %57,5 alt ekstremitte fraktürü saptanırken, üst ekstremitte fraktürü ise scooter kullananlarda %19,3, motosiklet kullananlarda %23,9 olarak rapor edilmiştir²⁰. Aynı şekilde Faduyile ve ark. 5661 vakayı inceledikleri çalışmada %18,2 alt ekstremitte fraktürü (%17,9 tibia/fibula) belirlenirken %10,5 üst ekstremitte fraktürü (%8,3 humerus ve %1,1 ulna/radius) belirlenmiştir. Bu sonuçlar oran olarak çalışmamızla farklılık gösterirken, fraktür orijini olarak çalışmamızla tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda olguların %81,4'ü taburcu olurken, %3,2'si YBÜ'ne yatırıldı, %0,4'ü ise eksitus oldu. Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızda eksitus sıklığının oldukça düşük olduğu söylenebilir. Bahardoust ve ark. motosiklet ve scooter kazalarının özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında motosiklet grubunda %11,1 eksitus, %17,9 YBÜ'ye yatış, scooter grubunda ise %9,9 eksitus ve %9,9 YBÜ'ne yatış sıklığı saptamışlardır²². Guerre ve ark.'nın çalışmasında hastaneye başvuruya neden olan bisiklet kazalarında multitravma sıklığı %41, mortalite sıklığı ise %5,7 olarak rapor edilmiştir²³. Siman-Tov ve ark. elektrikli bisiklet ve scooter kazası geçiren olguların klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 795 olgu arasında 2'si yaya, 3'ü sürücü olmak üzere toplam 5 kişinin öldüğünü ve mortalite sıklığının %0,6 civarında olduğunu gösterilmiştir²⁴. Çalışmalarda kaydedilen bu geniş yelpazede dağılan mortalite sıklığının, çalışmalara genel olarak motosiklet sürücülerinin dahil edilmiş olması, hastaneler, bölgeler ve ülkeler arasında değişen olgu özelliklerinin, klinik ciddiyetin, güvenlik algısının ve uygun müdahalelerin farklılık göstermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda olgu havuzuna bisiklet ve scooter gibi daha hafif yaralanma ile ilişkili kazaların dahil edilmesi, YBÜ'ne yatış ve mortalite sıklığını düşüren nedenler arasında olabilir. Çalışmamızda kaza yapılan araç türüne göre YBÜ'ne yatış/eksitus sıklığı motosiklet ve bisiklet için %3,7 iken scooter için bu oran %0,8'di. Spörri ve ark. çalışmasında motosiklet kazası sonrasında mortalite sıklığı %2,6, bisiklet kazası sonrası %1,2, elektrikli bisiklet kazası sonrası %1,5 olarak bildirilmiştir²⁵. Rix ve ark. scooter kazaları ile diğer motorlu araçlarla gerçekleşen kazaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, scooter kazalarının daha az sıklıkta ve daha hafif klinikle acil servise başvurdıklarını saptamışlardır²⁶. Çalışmamızda sadece acil servise başvuran olguların değerlendirilmesi, araç türleri arasında benzer ciddiyette kazalar ile ilişkili olabilir. Nitekim, günlük hayatta bisiklet ve scooter kazalarının büyük çoğunluğu acil servise başvurmamaktadır. Bu da daha

ciddi kazaların çalışma evrenimizde yer alması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda ek olarak konsültasyon istenen olgular arasında beklendiği üzere YBÜ'ne yatış/eksitus sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Klinik pratikte acil servise başvurması sonrasında konsültasyon istenen olgular genellikle, daha ciddi kliniğe sahip, farklı bölümlerin müdahalesini gerektiren ve hayati tehlikesi daha fazla olan olgulardan oluşmaktadır. Çalışmamızda da bu durumla uyumlu olarak hastanenin diğer bölüm hekimlerine konsülte edilen olgular arasında YBÜ'ne yatırılma/eksitus sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bu durum beklenen bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak motosiklet, bisiklet ya da scooter kazası nedeniyle acil servise başvuran olgular daha fazla sıklıkta genç erkeklerden oluşmakta ve yaz aylarında, mesai sonrası saatlerde kaza yapma eğiliminde olmaktadır. Olguların çoğunluğu basit müdahaleler sonrası taburcu edilmektedir. Ek olarak çalışmamızda alt ekstremitte kemiklerinde fraktür saptanan ve herhangi bir nedenle konsültasyon istenmesi planlanan olgular arasında YBÜ'ne yatış/ eksitus riski daha fazlaydı. Bu risk faktörlerine sahip olgularda daha hızlı planlama ve uygun müdahalenin erken dönemde yapılması morbidite ve mortaliteyi azaltacak çabalar arasında yer alabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 23 Kasım 2022
Karar No: 2022-18/10

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: R.P., O.K.; Veri toplama ve işleme: R.P., G.A., Analiz ve verilerin yorumlanması: R.P., O.K., V.A.D., G.A., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: O.K., R.P., V.A.D., G.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale ve tezimde her zaman yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Işık Şenkaya Sığnak'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Güngör F, Oktay C, Topaktaş Z, Akçimen M. Acil servise başvuran motosiklet kazası olgularının özellikleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009;15(4):390-5.
2. de Oliveira NL, de Sousa RM. Traffic accidents with motorcycles and their relationship to mortality. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(2):403-10.
3. Sadeghi-Bazargani H, Samadirad B, Hosseinpour-Feizi H. Epidemiology of Traffic Fatalities among Motorcycle Users in East Azerbaijan, Iran. *Biomed Res Int.* 2018;19:6971904.
4. Shin DS, Byun JH, Jeong BY. Crashes and traffic signal violations caused by commercial motorcycle couriers. *Saf Health Work* 2019;10(2):213e8.
5. Batista FDS, Silveira LO, Castillo JJAQ, Pontes JED, Villalobos LDC. Epidemiological Profile Of Extremity Fractures In Victims of Motorcycle Accidents. *Acta Ortop Bras.* 2015;23(1):43-6.

Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi

6. Hidalgo-Fuentes S, Sospedra-Baeza MJ. Gender and age distribution of motorcycle crashes in Spain. *Int J Inj Contr Saf Promot.* 2019;26(1):108-14.
7. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2018;392(10159):1736-88.
8. Bahardoust M, Behnagh AK, Bagherifard A, et al. Comparing the Severity of Injury and Trauma Pattern between Scooter and Street Motorcycle Riders; a Prospective Cohort Study. 2021;9(1):43.
9. Ankarath S, Giannoudis PV, Barlow I, et al. Injury patterns associated with mortality following motorcycle crashes. 2002;33(6):473-7.
10. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, et al. Morbidity and mortality from road injuries: results from the Global Burden of Disease Study. *Injury Prevention.* 2020;26:46-56.
11. Liu BC, Ivers R, Norton R., et al. Helmets for preventing injury in motorcycle riders. 2008;23;1.
12. Petit L, Zaki T, Hsiang W, et al. A review of common motorcycle collision mechanisms of injury. 2020;5(9):544.
13. Hidalgo S., Sospedra MJ. Gender and age distribution of motorcycle crashes in Spain. 2019;26(1):108-14.
14. Abrari M, Aghabayk K, Sadeghian M., et al. A multinomial logit model of motorcycle crash severity at Australian intersections. 2020;73:17-24.
15. Koçak S., Uçar K., Bayır A., et al. Acil Servise Başvuran Motosiklet 51 ve Bisiklet Kazası Olgularının Karakteristikleri. 2010;10(3):112-8.
16. Silva DW, Andrade SM, Soares DF., et al. Factors associated with road accidents among Brazilian motorcycle couriers. 2012:605480.
17. Islam M. The Effect of Motorcyclists' Age on Injury Severities in Single. 2021;77:125-38.
18. Bocchialini G, Castellani A. Facial Trauma: A Retrospective Study of 1262 Patients. 2019;9(1):135.
19. McGuinness MJ, Tiong Y, Bhagvan S. Shared electric scooter injuries admitted to Auckland city hospital: a comparative review one year after their introduction. 2021;134(1530):21-9.
20. White D, Lang J, Russell G, et al. A comparison of injuries to moped/scooter and motorcycle riders in Queensland, Australia. *Injury.* 2013;44(6):855-62.
21. Faduyile F, Emiogun F, Soyemi S, et al. Pattern of Injuries in Fatal Motorcycle Accidents Seen in Lagos State University Teaching Hospital: An Autopsy-Based Study. 2017. 8;5(2):112-16.
22. Bahardoust M, Behnagh AK, Bagherifard A, et al. Comparing the Severity of Injury and Trauma Pattern between Scooter and Street Motorcycle Riders. 2021;9(1):43.
23. Guerre LEVM, Leenen LPH, Oner CF, et al. Injuries related to bicycle accidents: an epidemiological study in The Netherlands. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2020. 46:413-8.
24. Siman M, Radomislensky I, Peleg K. The casualties from electric bike and motorized scooter road accidents. 2017;18(3):318-23.
25. Spörri E, Halvachizadeh S, Gamble JG, et al. Comparison of Injury Patterns between Electric Bicycle, Bicycle and Motorcycle Accidents. 2021;10(15):3359.
26. Rix K, Demchur NJ, Zane DF, et al. Injury rates per mile of travel for electric scooters versus motor vehicles.. 2021. 40:166-8.

A Comparative Analysis of GPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o in Heart Failure

Şeyda GÜNAY-POLATKAN¹, Deniz SİĞİRLİ²

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Digitalization have increasingly penetrated in healthcare. Generative artificial intelligence (AI) is a type of AI technology that can generate new content. Patients can use AI-powered chatbots to get medical information. Heart failure is a syndrome with high morbidity and mortality. Patients search about heart failure in many web sites commonly. This study aimed to assess Large Language Models (LLMs) - ChatGPT 3.5, GPT-4 and GPT-4.o- in terms of their accuracy in answering the questions about heart failure (HF). Thirteen questions regarding to the definition, causes, signs and symptoms, complications, treatment and lifestyle recommendations of the HF were evaluated. These questions to assess the knowledge and awareness of medical students about heart failure were taken from a previous study in literature. Of the students who participated in this study, 158 (58.7%) were first-year students, while 111 (41.3%) were sixth-year students and were taking their cardiology internship in their fourth year. The questions were entered in Turkish language and 2 cardiologists with over ten years of experience evaluated the responses generated by different models including GPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o. ChatGPT-3.5 yielded "correct" responses to 8/13 (61.5%) of the questions whereas, GPT-4 yielded "correct" responses to 11/13 (84.6%) of the questions. All of the responses of GPT-4.o were accurate and complete. Performance of medical students did not include 100% correct answers for any question. This study revealed that performance of GPT-4.o was superior to GPT-3.5, but similar with GPT-4

Keywords: Artificial intelligence. Heart failure. Medical knowledge.

Kalp Yetersizliğinde GPT-3.5, GPT-4 ve GPT-4.o Performansının Karşılaştırılması

ÖZET

Dijitalleşme sağlık hizmetleri alanında giderek daha fazla yer almaktadır. Üretken yapay zeka yeni içerik üretebilen bir yapay zeka teknolojisi türüdür. Hastalar tıbbi bilgi almak için yapay zeka destekli sohbet robotlarını kullanabilmektedir. Kalp yetersizliği, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir sendromdur. Hastalar genellikle birçok web sitesinde kalp yetersizliği hakkında arama yapmaktadır. Bu çalışma, kalp yetersizliği hakkındaki soruları yanıtlamadaki doğrulukları açısından Büyük Dil Modelleri (LLM'ler) - ChatGPT 3.5, GPT-4 ve GPT-4.o'yu karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada kalp yetersizliğinin tanımı, nedenleri, belirti ve semptomları, komplikasyonları, tedavisi ve yaşam tarzı önerileriyle ilgili on üç soru soruldu. Bu sorular, tıp fakültesi öğrencilerinin kalp yetmezliği hakkındaki bilgi ve farkındalığını değerlendirmek için yapılan önceki bir çalışmadan alındı. Bu çalışmaya katılmış olan öğrencilerin 158 tanesi (%58,7) 1. Sınıf öğrencisi iken, 111 tanesi (%41,3) 6. Sınıf öğrencisiydi ve kardiyoloji stajı 4. sınıfta alınmaktaydı. Sorular yapay zeka destekli modellere Türkçe dilinde soruldu ve on yılı aşkın deneyime sahip 2 kardiyolog, GPT-3.5, GPT-4 ve GPT-4.o tarafından üretilen yanıtları değerlendirdi. ChatGPT-3.5 soruların 8/13'üne (61.5%) "doğru" yanıt verirken, GPT-4 soruların 11/13'üne (84.6%) "doğru" yanıt verdi. GPT-4.o'nun tüm yanıtları doğru ve eksiksizdi. Tıp fakültesi öğrencilerinin performansı hiçbir soru için %100 doğru yanıt içermiyordu. Bu çalışma GPT-4.o'nun performansının GPT-3.5'ten üstün olduğunu ancak GPT-4 ile benzer olduğunu ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka. Kalp yetersizliği. Tıbbi bilgi.

Date Received: September 04, 2024
Date Accepted: November 018, 2024

Dr. Şeyda GÜNAY-POLATKAN
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine,
Department of Cardiology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0505 278 07 77
E-mail: seydagunay@uludag.edu.tr.

Authors' ORCID Information:
Şeyda GÜNAY-POLATKAN: 0000-0003-0012-345X
Deniz SİĞİRLİ: 0000-0002-4006-3263

Heart failure (HF) can be defined as a condition in which the heart cannot pump enough blood to meet the body's needs or an abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues¹⁻³. HF poses a significant health burden by causing recurrent and frequent hospitalizations, deterioration in quality of life, increase in health care costs and premature deaths⁴. With an estimated prevalence of more than 56 million individuals worldwide, one in five people aged 40 and over is expected to develop heart failure^{5,6}. If

knowledge and awareness levels are not sufficient, the symptoms of heart failure may be noticed late and there may be delays in starting the appropriate treatment. In most patients, diagnosis is made when symptoms are advanced⁷.

Advances in digitalization have penetrated almost every aspect of daily life, including healthcare, ensuring people to easily access a range of digital tools and platforms that enable them to access information about diseases and medical issues. Health information is an increasingly accessible topic to the more than 3.2 billion people who have access to the internet worldwide⁸. The current decade is witnessing the emergence of generative artificial intelligence (AI), a type of AI technology that can generate new content. With the revolution in digital data processing processes, generative AI is now becoming effective in every area, and the scientific arena is witnessing a new innovation. However, two-thirds of people find this information unreliable and one-third report confusion after the search^{9,10}.

AI-powered chatbots are sophisticated systems which are designed to mimic human conversation using text or voice interaction, providing information in a conversational manner, are part of a fresh wave of generative AI. Generative Pre-trained Transformer (GPT) is a deep learning model that is pre-trained on the unlabeled text data and can be used to enable specific tasks specifically like language generation, language modelling, and text completion¹¹⁻¹³. Models are systems based on statistical models that are used to construct a probability distribution function that assigns a probability to every string in the language and predict the likelihood of a string, word, or group of words^{14,15}. Large language models are language models pre-trained on large amounts of text with bulk parameter sizes, making them sensitive to minor changes in input¹⁵⁻¹⁷. The tech company OpenAI launched ChatPT using GPT-3.5 which is a general-purpose chatbot based on large language models late in 2022^{18,19}. OpenAI recently introduced GPT-4 on March 2023²⁰ and GPT-4.o on May 2024²¹ that can process image inputs as well as text input.

Results of validation analysis of GPT-3.5 on numerous medical examinations have been published²²⁻²⁷. GPT-3.5 and GPT-4 were already validated on, to our knowledge, several national medical tests like the United States Medical Licensing Examination (USMLE)²⁴ and Chinese National Medical Licensing Examinations^{25,26}.

There are also studies in the literature reporting the insufficiency of the awareness and knowledge levels of the public about heart failure in many countries²⁹⁻³¹. Those who want to have sufficient information about heart failure will resort to artificial intelligence applications more and more in time. The studies investigating whether the information people can

obtain about heart failure using artificial intelligence applications is accurate and complete are limited^{32,33}. In this study, we aimed to assess Large Language Models (LLMs) -ChatGPT 3.5, GPT-4 and GPT-4.o in terms of their accuracy in answering the questions about heart failure (HF).

Material and Method

Thirteen questions regarding to the definition, causes, signs and symptoms, complications, treatment and lifestyle recommendations of the HF were evaluated. These questions were taken from a study conducted by Gunay-Polatkan et al.³⁴ to assess the knowledge and awareness of medical students about heart failure. The previous study included 269 students, 158 (58.7%) of them were first-year medical students and 111 (41.3%) of them were in their final year of medical education. Cardiology internship is performed in the fourth year of education. The answers obtained from different artificial intelligence applications were compared with each other. This survey included 5 multiple choice questions with only one correct answer about the definition and epidemiology of heart failure, 1 question with 2 options (yes, no) questioning 9 etiological causes, 1 question with 2 options (yes, no) questioning 10 heart failure symptoms, 1 question with 2 options (yes, no) questioning 9 heart failure complications, 1 question with 2 options (yes, no) questioning 6 heart failure treatment methods, 1 question with 2 options (yes, no) was asked to evaluate 4 preventive methods and 3 multiple choice questions with only one correct answer were asked to evaluate knowledge and awareness about lifestyle recommendations in heart failure. The questions were entered in Turkish language and 2 cardiologists with over ten years of experience evaluated the responses generated by each model. If the answers given by artificial intelligence applications were correct but incomplete, they were categorized as "partially correct". In addition, the accuracy rate of the answers given by humans was calculated.

Statistical analysis

The Fisher-Freeman-Halton and Fisher exact chi-square tests were used to compare the response rates between different language models including ChatGPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o. Categorical variables were presented as percentage (%). Significance level was accepted as 0.05 for two sided hypothesis test. Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics package program (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

ChatGPT-3.5 yielded “correct” responses to 8/13 (61.5%) of the questions whereas, rates of “partially correct” responses were 5/13 (38.5%). GPT-4 yielded “correct” responses to 11/13 (84.6%) of the questions whereas, rates of “partially correct” responses were 2/11 (15.4%). All of the responses of GPT-4.o were accurate and complete. (Table I). When we compared the responses of three models, we found statistically significant difference between them (p=0.048). also in pair wise comparisons there was a significant difference between ChatGPT-3.5 and GPT-4o (p=0.039). But the differences between ChatGPT-3.5 and GPT-4 (p=0.378), GPT-4 and GPT-4o (p=0.480) were not statistically significant (Table II). Human performance did not include 100% correct answers for any question. The correct answer percentages of medical students are shown in Figure 1.

Table I. Responses of language models and human performance.

| Questions | ChatGPT | GPT-4 | GPT-4.o |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Q1 Which of the following diseases is the most deadly? | partially correct | partially correct | correct |
| Q2 Which of the following is the most common cause of repeated hospitalizations? | partially correct | correct | correct |
| Q3 Which of the following could be a symptom of heart failure? (more than one option can be selected) | correct | correct | correct |
| Q4 Which of the following may cause heart failure? (more than one option can be selected) | correct | correct | correct |
| Q5 Which of the following may develop due to heart failure? (more than one option may be selected) | partially correct | correct | correct |
| Q6 Which of the following should a patient whose heart failure symptoms are under control with treatment pay attention to in order to prevent decompensation? (more than one option can be selected) | correct | correct | correct |
| Q7 Which of the following is a treatment option of heart failure? (more than one option can be selected) | partially correct | correct | correct |
| Q8 How much salt should a heart failure patient consume daily? | correct | correct | correct |
| Q9 How much fluid should a patient with heart failure consume daily? | correct | correct | correct |
| Q10 Which of the following statements is correct regarding whether a heart failure patient can perform exercise? | correct | correct | correct |
| Q11 Which of the following statements is the best definition of heart failure? | correct | partially correct | correct |
| Q12 May heart failure develop at any age? | correct | correct | correct |
| Q13 What is the lifelong risk of developing heart failure in a healthy individual? | partially correct | correct | correct |

Table II. Comparison of responses between language models

| | ChatGPT-3.5 (n,%) | GPT-4 (n,%) | GPT-4.o (n,%) | p value |
|-----------------|-------------------|-------------|---------------|---------|
| Correct | 8 (61.5) | 11 (84.6) | 13 (100) | 0.048 |
| Partial correct | 5 (38.5) | 2 (15.4) | 0 (0) | |

ChatGPT-3.5 vs GPT-4: p=0.378
 ChatGPT-3.5 vs GPT-4o: p=0.039
 GPT-4 vs GPT-4o: p=0.480

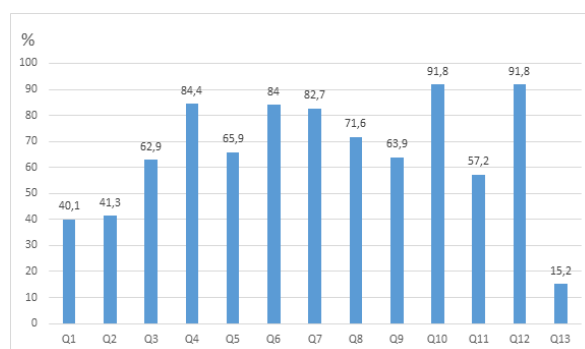


Figure 1.

Correct response percentages of human performance

Discussion and Conclusion

In our study, GPT-4.o consistently outperformed GPT-3.5 and GPT-4 in terms of the number of correct answers. Statistically, performance of GPT-4.o was superior to GPT-3.5, but similar with GPT-4. Medical knowledge represented by the GPT-4.o model indicates an improvement compared to the previous versions. Our results obtained in Turkish language are in line with other studies conducted on different tests and languages which indicated the improvement of the leverage of the medical knowledge from the training dataset by GPT LLMs alongside with the development of the consecutive versions²⁸.

Studies investigating AI-provided answers to questions about heart failure are available in the literature. Dimitriadis et al. reported that ChatGPT was able to adequately answer all questions posed to it³². Also, King et al. reported that GPT-3.5 and GPT-4 answered the majority of heart failure-related questions accurately and reliably³³. There are increasing numbers of studies evaluating the performance of LLMs in other medical conditions. For instance, a previous study by Gencer et al. showed that ChatGPT passed the thoracic surgery exam²². In a research letter, the performance of medical students and chatbots were compared on free-response clinical reasoning examinations and it was shown that the study model scored more than students²³.

Previous studies evaluating GPT performance have also investigated whether similar success was achieved in languages other than English^{25,35,36}. To the

best of our knowledge, our study is the only one conducted in Turkish language. Although, the ChatGPT had a lower success rate for exams in which the question language was not English^{35,37}, in our study GPT-4.o version responded all Turkish questions correctly. There may be several potential reasons for the imperfect performance and providing incorrect answers by the tested models. First of all, both models are general-purpose LLMs that are capable of answering questions from various fields and are not dedicated to medical applications. Also, since how the question is asked determines the answer, Chatbot's responses can be sensitive to rewording of prompt. In spite of this, a study has shown that chatbot responses were preferred over physician responses on a social media forum³⁸.

While the results of this study demonstrated the potential utility of AI language models in the medical field, important limitations should be acknowledged. First of all, the study focused solely on a Turkish questionnaire which was previously generated for a study about heart failure including a small sample size of medical students. This limits the generalizability of the findings to other medical issues or languages. Additionally, for the studies conducted with multiple choice questions including more than one correct answer, it should be kept in mind that it may be suboptimal to evaluate the accuracy of the answers given by the AI. It may be more appropriate to use questions with an only single correct answer. Another limitation of our study is that since people who are not health professionals were not included in the study, a comparison was not made between medical school students and people who did not receive education in the field of health.

Such powerful tools might have a considerable impact on the shape of the public health and medical education. In the future, LLMs may also provide decision-making recommendations on a detailed defined problem beyond only the presentation of current information. In conclusion, this study highlights the advances in AI language models' performance on medical information. Study results revealed that the performance of GPT-4.o was superior to GPT-3.5, but similar with GPT-4. Future research should focus on exploring their potential applications in medical decision making and public health education.

Ethics Committee Approval Information:

This research was conducted by asking questions to artificial intelligence models. There are no human participants. As in similar studies in the literature, this research does not require ethics committee approval.

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: Ş.G.P., D.S.; Data collection and processing: Ş.G.P., D.S.; Analysis and interpretation of data: D.S.; Writing of significant parts of the article: Ş.G.P.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- Braunwald E., Heart Failure, *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*, (2013). 1(1): 1-20.
- Wagner S & Cohn K. Heart failure. A proposed definition and classification. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 675-678.
- Biykem B. et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure, *Journal of Cardiac Failure*, (2021) 27 (4), 387-413.
- Khan, M.S., Shahid, I., Bennis, A. et al. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01046-6>
- 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.
- 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.
- 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.
- ITU releases 2015 ICT figures. Statistics confirm ICT revolution of the past 15 years. http://www.itu.int/net/pressoffice/press_releases/2015/17.aspx#.
- Torrent-Sellens J, Díaz-Chao Á, Soler-Ramos I, et al. Modelling and predicting eHealth usage in Europe: a multidimensional approach from an online survey of 13,000 european union internet users. *J Med Internet Res*. 2016;18(7):e188.
- Klerings I, Weinhandl AS, Thaler KJ. Information overload in healthcare: too much of a good thing? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(4-5):285-90.
- Labadze, L., Grigolia, M., Machaidze, L. Role of AI chatbots in education: systematic literature review. *Int J Educ Technol High Educ* 20, 56 (2023).
- Dwivedi Y.K., et al. Opinion Paper: “So what if ChatGPT wrote it?” Multidisciplinary perspectives on opportunities, challenges and implications of generative conversational AI for research, practice and policy, *International Journal of Information Management*, 71, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2023.102642>.
- Yenduri G. GPT (Generative Pre-Trained Transformer)— A Comprehensive Review on Enabling Technologies, Potential Applications, Emerging Challenges, and Future Directions. *IEEE Access*, 12, 2024. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2024.3389497>.
- Venkat N. Gudivada, Dhana Rao, Vijay V. Raghavan. Chapter 9 - Big Data Driven Natural Language Processing Research and Applications. Editor(s): Venu Govindaraju, Vijay V. Raghavan, C.R. Rao, *Handbook of Statistics*, Elsevier, 2015, Pages 203-238, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63492-4.00009-5>.
- Picazo-Sanchez, P., Ortiz-Martin, L. Analysing the impact of ChatGPT in research. *Appl Intell* (2024). 4172–4188.
- Chiang H.H., Lee H.Y. Can Large Language Models Be an Alternative to Human Evaluations? *Proceedings of the 61st Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics Volume 1: Long Papers*, pages 15607–15631, 2023.

Artificial Intelligence and Heart Failure

- 17- Ferrara E, The Butterfly Effect in artificial intelligence systems: Implications for AI bias and fairness, *Machine Learning with Applications*, 15, 2024, doi.org/10.1016/j.mlwa.2024.100525.
- 18- Saka, A., Taiwo, R., Saka, N., Salami, B., Ajayi, S., Akande, K., Kazemi, H. GPT Models in Construction Industry: Opportunities, Limitations, and a Use Case Validation. *Developments in the Built Environment*. 2024, 17, 1-29. <https://doi.org/10.1016/j.dibe.2023.100300>
- 19- Urbina F, Lentzos F, Invernizzi C, Ekins S. Dual Use of Artificial Intelligence-powered Drug Discovery. *Nat Mach Intell*. 2022 Mar;4(3):189-191.
- 20- GPT-4 Technical Report. OpenAI (2023). <https://cdn.openai.com/papers/gpt-4.pdf>
- 21- OpenAI. Introducing GPT-4o and more tools to ChatGPT free users. <https://openai.com/index/gpt-4o-and-more-tools-to-chatgpt-free/>.
- 22- Gencer A, Aydin S. Can ChatGPT pass the thoracic surgery exam? *Am J Med Sci*. 2023 Oct;366(4):291-295.
- 23- Strong E, DiGiammarino A, Weng Y, Kumar A, Hosamani P, Hom J, Chen JH. Chatbot vs Medical Student Performance on Free-Response Clinical Reasoning Examinations. *JAMA Intern Med*. 2023 Sep 1;183(9):1028-1030.
- 24- Beam K, Sharma P, Kumar B, Wang C, Brodsky D, Martin CR, Beam A. Performance of a Large Language Model on Practice Questions for the Neonatal Board Examination. *JAMA Pediatr*. 2023 Sep 1;177(9):977-979.
- 25- Wang X, Gong Z, Wang G, Jia J, Xu Y, Zhao J, Fan Q, Wu S, Hu W, Li X. ChatGPT Performs on the Chinese National Medical Licensing Examination. *J Med Syst*. 2023 Aug 15;47(1):86.
- 26- Fang C, Wu Y, Fu W, Ling J, Wang Y, Liu X, Jiang Y, Wu Y, Chen Y, Zhou J, Zhu Z, Yan Z, Yu P, Liu X. How does ChatGPT-4 perform on non-English national medical licensing examination? An evaluation in Chinese language. *PLOS Digit Health*. 2023 Dec 1;2(12):e0000397. doi: 10.1371/journal.pdig.0000397.
- 27- Gilson A, Safranek CW, Huang T, Socrates V, Chi L, Taylor RA, Chartash D. How Does ChatGPT Perform on the United States Medical Licensing Examination (USMLE)? The Implications of Large Language Models for Medical Education and Knowledge Assessment. *JMIR Med Educ*. 2023 Feb 8;9:e45312. doi: 10.2196/45312. Erratum in: *JMIR Med Educ*. 2024 Feb 27;10:e57594. doi: 10.2196/57594.
- 28- Kung TH, et al. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Dig. Health*. 2023;2:e0000198
- 29- WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, CohenSolal 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.
- 30- 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.
- 31- Nowak K, Stepien 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.
- 32- Dimitriadis F, Alkagiet S, Tsigkriki L, Kleitsioti P, Sidiropoulos G, Efstratiou D, Askalidi T, Tsaousidis A, Siarkos M, Giannakopoulou P, Mavrogianni AD, Zarifis J, Koulaouzidis G. ChatGPT and Patients With Heart Failure. *Angiology*. 2024 Mar 7;33197241238403.
- 33- King RC, Samaan JS, Yeo YH, Mody B, Lombardo DM, Ghashghaei R. Appropriateness of ChatGPT in Answering Heart Failure Related Questions. *Heart Lung Circ*. 2024 May 30:S1443-9506(24)00165-3. doi: 10.1016/j.hlc.2024.03.005.
- 34- Gunay-Polatkan S, Sigirli D, Alak S, Senturk T. Assessment of Knowledge and Awareness on Heart Failure among Medical Students. *Journal of Uludag Medical Faculty*.2023;49(3):305-12.
- 35- Nori, H., King, N., McKinney, S. M., Carignan, D. & Horvitz, E. *Capabilities of GPT-4 on Medical Challenge Problems*. (2023).
- 36- Rosoł M, Gąsior JS, Łaba J, Korzeniewski K, Młyńczak M. Evaluation of the performance of GPT-3.5 and GPT-4 on the Polish Medical Final Examination. *Sci Rep*. 2023 Nov 22;13(1):20512.
- 37- Oner S.K., Ocağ B., Sahbat Y. Kurnaz R.Y. and Cilingir E. Performance of Chat Gpt on a Turkish Board of Orthopaedic Surgery Examination.(2024). DOI: 10.21203/rs.3.rs-4637339/v1
- 38- Ayers JW, Poliak A, Dredze M, Leas EC, Zhu Z, Kelley JB, Faix DJ, Goodman AM, Longhurst CA, Hogarth M, Smith DM. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med*. 2023 Jun 1;183(6):589-596.

RHOB Ekspresyonunun Nöroblastomda Moleküler Risk Sınıfları ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi*

Burçin BARAN¹, Gamze SANLAV¹, Selen KUM ÖZŞENGEZER¹,
Deniz KIZMAZOĞLU², Safiye AKTAŞ¹, Zekiye ALTUN¹, Nur OLGUN²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

ÖZET

Nöroblastom, gelişmekte olan sinir sisteminden köken alan ve çocukluk çağının en sık görülen solid tümördür. Klinik seyri lokalize veya spontane gerileme gösterebilen hastalıktan, yoğun ve multimodal tedavi rejimlerine dirençli metastatik hastalığa değişen heterojen bir davranış göstermektedir. Ras Homolog Ailesi Üyesi B (RhoB), Rho GTPaz ailesinin bir üyesidir ve sitoskeletet organizasyonunda, reseptör ve sinyal proteinlerinin iletiminde, DNA hasar tamirinde ve apoptozda rol oynar. RhoB ekspresyonu farklı erişkin kanser türlerinde incelenmiş ve farklı kanser türlerinde iyi veya kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ne var ki, RhoB ekspresyonu aday bir prognostik biyobelirteç olarak pediatrik kanserlerde daha önce çalışılmamıştır. Yapılan çalışmamızda, RhoB protein ekspresyonu nöroblastom hastalarında immün histokimyasal boyama yöntemiyle incelenmiştir. RhoB ekspresyonu ile düşük, orta ve yüksek risk gruplarındaki nöroblastom hastalarının genel sağ kalımı ve olaysız sağ kalımları karşılaştırılmış ve RhoB ekspresyonu ile hastaların klinikopatolojik özellikleri Spearman's korelasyon analizi ile incelenmiştir. Her ne kadar çalışmamızdaki hasta örneklem sayısı az olsa da çalışmamızda RhoB ekspresyonunun NB hastaları için iyi prognostik bir biyobelirteç olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastom. Çocukluk Çağı Kanseri. Biyobelirteç. Sağ kalm. Prognotik faktörler.

Evaluation of the Association of RHOB Expression with Molecular Risk Classes and Prognosis in Neuroblastoma

ABSTRACT

Neuroblastoma is the most common solid tumor of childhood originating from the developing nervous system. It shows a heterogeneous behavior with a clinical course ranging from localized or spontaneously regressive disease to metastatic disease resistant to intensive and multimodal treatment regimens. Ras Homolog Family Member B (RhoB) is a member of the Rho GTPase family and plays a role in cytoskeleton organization, receptor and signaling protein transmission, DNA damage repair and apoptosis. RhoB expression has been studied in different adult cancer types and has been found to be associated with good or poor prognosis in different cancer types. However, RhoB expression has not been studied as a candidate prognostic biomarker in pediatric cancers before. In our study, RhoB protein expression was examined in neuroblastoma patients by immunohistochemical methods. Overall survival and event-free survival of neuroblastoma patients in low, intermediate and high-risk groups were compared with RhoB expression and clinicopathological features of patients were examined with Spearman's correlation analysis. Although the number of patients in our study was small, our study revealed that RhoB expression may be a good prognostic biomarker for NB patients.

Keywords: Neuroblastoma. Childhood cancers. Biomarker. Survival. Prognostic factors.

Geliş Tarihi: 14.Mayıs.2024

Kabul Tarihi: 22.Kasım.2024

Dr. Burçin BARAN
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Onkoloji Enstitüsü,
Temel Onkoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
Tel: 0232 412 82 01
E-posta: burcin.baran@deu.edu.tr

* VIII. Türkiye In Vitro Diyagnostik Sempozyumu'nda (29 Kasım-1 Aralık 2023, İzmir) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

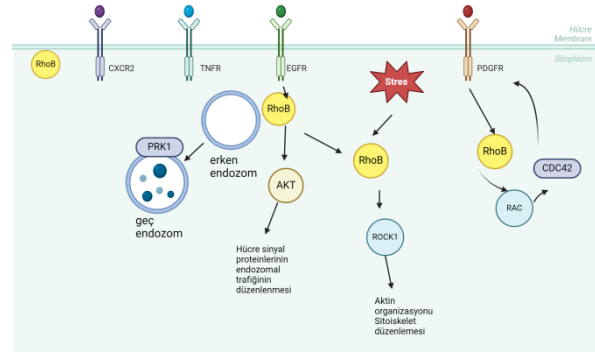
Yazarların ORCID Bilgileri:

Burçin BARAN: 0000-0002-0917-5443
Gamze SANLAV: 0000-0003-4256-8326
Selen KUM ÖZŞENGEZER: 0000-0002-7068-5979
Deniz KIZMAZOĞLU: 0000-0003-3349-7140
Safiye AKTAŞ: 0000-0002-7658-5565
Zekiye ALTUN: 0000-0002-1558-4534
Nur OLGUN: 0000-0001-9591-0207

Nöroblastom (NB), tüm çocukluk çağı kanserleri arasında %10'luk dilimde olsa da çocukluk çağı kanserlerine bağlı ölümlerin %10-15'inden sorumludur¹. Sıklıkla 5 yaş altında (>%90) görülen bu hastalık, klinikte oldukça heterojen bir davranış sergilemektedir². Hastalığın prognozunu öngörebilmek için risk sınıflandırılması kullanılmaktadır ve buna göre hastalara tedavi uygulanmaktadır². Risk sınıflandırılması kriterleri arasında yaş, evre, Shimada histolojisi, MYCN amplifikasyonu, DNA ploidi ve diğer kromozomal değişimler (1p36 kaybı, 11q23 kolu kaybı vb.) yer almaktadır³. Bu kriterlere göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadırlar⁴. 5 yıllık sağkalım oranları düşük ve orta risk grubundaki hastalar için %85-90 civarında iken bu oran, yüksek risk grubundaki hastalar için uygulanan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi kombine tedavi rejimlerine rağmen %50 civarındadır⁵⁻⁷.

Rho GTPaz ailesi, içerdiği Rho bölgesi ile karakterize Ras süper ailesinin bir üyesidir⁸. Rho GTPaz ailesi 20 üyeden oluşmakta ve tüm bu üyeler 8 alt grup altında toplanmaktadır⁸. Rho GTPaz aktivitesi Ras proteinlerinde olduğu gibi GTP bağlanınca aktif, GDP bağlanınca inaktif olmaktadır⁹. Rho GTPaz ailesi sikoiskelet yapısında, aktin ve mikrotübüllerin organizasyonunda, hücre polaritesinde, hücre göçünde, vezikül taşınımında ve gen ekspresyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır⁹. Rho GTPaz ailesinin üyeleri RhoA, RhoB, RhoC, Rac1 ve Cdc42 yüksek oranda benzerlik göstermekte ve karsinogenez sürecinde onkogen veya tümör baskılayıcı gen olarak işlev görmektedirler¹⁰. Kanser Genom Atlas (The Cancer Genome Atlas) çalışmasına göre Rho GTPazlar yüksek oranda amplifikasyon, delesyon ve nokta mutasyonu gibi genomik değişimler içermektedirler¹¹. RhoA, RhoB ve RhoC benzerlik gösterse de tümörigenez sürecinde oynadıkları roller farklı olabilmektedir¹². Bir çok tümör tipinde RhoA ve RhoC onkogen olarak davranıp, bu genlerin ekspresyonlarında artış gözlenirken; RhoB'nin ise tümör baskılayıcı gen olarak işlev gördüğü ve bir çok tümör tipinde ekspresyonunda azalış gözlemlendiği bildirilmiştir^{12,13}. RhoA ve RhoC genelde hücre membranında bulunurken, RhoB ise endozom, multiveziküler cisimcikler ve nükleus kısımlarında yer almaktadır¹³. RhoB, membran taşınımı, hücre proliferasyonu, hücre göçü, aktin organizasyonu, DNA tamiri ve hücre ölümü gibi farklı süreçlerde rol oynamaktadır¹⁴. RhoB'nin ekspresyonu, UV radyasyonu, enflamatuvar sitokinler gibi hücrel stres faktörleri, hipoksi ve EGF gibi büyüme faktörlerinden tetiklenmektedir¹⁵. RhoB, homoloji gösterdiği RhoA ve RhoC'den farklı olarak hücre sinyal yolları ile etkileşebilmekte ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), Trombosit Faktörü Büyüme Reseptörü (PDGFR), SRC ve AKT farklı sinyal

proteinlerinin hücre içi trafiğini kontrol etmektedir^{15,16,17}. RhoB, EGFR'nin endositoz trafiğini önleyerek¹⁸, EGFR'nin fosforile edilmiş formunun plazma membranında kalmasını ve EGFR'ye bağlı AKT sinyallemesini sürdürmesini sağlar^{19,20}. RhoB, RAS ve MYC gibi yollarla etkileşerek hücre yapısını ve davranışını etkiler²¹. Aynı zamanda DNA çift zincir kırık tamirinde rol oynar²². Tüm bunlar RhoB'nin tümörleşme sürecinde önemli rol üstlenebileceğini göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1:

RhoB'un Hücre İçi Fonksiyonu ve Etkileştiği Sinyal Yolları

RhoB ekspresyonunun tümör prognozu üzerindeki etkisi farklı çalışmalarla incelenmiştir. Meme kanserinde RhoB ve E-kadherin ekspresyonunun azalmasının radyoterapi direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²³. Mide hücrelerinde RhoB ekspresyonu hücre çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu anlamlı şekilde engellediği gösterilmiştir²⁴. Over kanseri hücrelerinde yüksek evrelerde RhoB ekspresyonunun azaldığı ve hatta kaybı gösterilmiştir²⁵. RhoB ekspresyonunun küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında azalış gösterdiği ve düşük RhoB ekspresyonunun bu hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır²⁶. Meme kanseri hastalarında yüksek RhoB ekspresyonunun iyi prognoz, yüksek olaysız sağ-kalım oranları ve azalan metastaz oranlarıyla ilişki olduğu gösterilmiştir²⁷. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında RhoB kaybı Rac1 bağımlı mezenkimal hücre invazyonunu arttırmıştır²⁸. Yine aynı grup tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise ileri evre akciğer kanseri hastalarında RhoB ekspresyon kaybı gösterilmiştir²⁹.

Bununla beraber bazı yayınlarda RhoB ekspresyonunun kemoterapi yanıtını azalttığı da belirtilmiştir³⁰. Kolorektal kanseri hastalarında RhoB ekspresyonu kemoterapi yanıtı ve sağ kalımla negatif korele olduğu gösterilmiştir³¹. EGFR mutant küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında yüksek RhoB ekspresyonunun EGFR tirozin kinaz inhibitörü yanıtını negatif olarak etkilediği ve hastalarda tedavi yanıtını azaltıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir³².

Nöroblastomda RhoB Ekspresyonu

RhoB'nin tümör oluşum sürecinde genel olarak tümör baskılayıcı işlev gördüğü belirtilse de tümör oluşum (inisyasyon, invazyon, metastaz) sürecine bağlı olarak etkinliğinin değişkenlik gösterebileceği ve onkogen işlevine de bürünebileceğini az da olsa ileri süren yayınlar da mevcuttur^{33,34}.

RhoB ekspresyonu farklı yetişkin kanser türlerinde çalışılmış olsa da pediatrik tümörler çeşitlerinden biri olan nöroblastomda daha önce incelenmemiştir. Yapılan çalışmada, RhoB protein ekspresyonunun hem NB hastalarının klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi, hem de farklı risk gruplarındaki NB hastalarının prognozu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, RhoB protein ekspresyonu NB hastalarının parafin doku örneklerinde immünohistokimyasal boyamalar ile incelenip, RhoB protein ekspresyon düzeyleri ile hastaların sağ kalımları ve diğer klinikopatolojik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında NB tanısı konulan 56 olgunun parafin örnekleri dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastalar TPOG Nöroblastom NB-2020 protokolüne göre risk gruplarına sınıflandırılmışlardır³⁵. Çalışma için alınan etik kurul onayı etik kurul beyanında belirtilmiştir.

Doku Örneklerinin İmmün histokimyasal Boyamaları

Parafin bloklardan 5µm boyutunda kesitler lamaların üzerine alınmıştır. Dokudan parafini uzaklaştırmak için; kesitler bir gece boyunca 60°C'de bekletildi. Rehidrasyon için kesitler öncelikle 30 dakika ksilen (Merck, Almanya) içerisinde bekletildi ve yüksekten düşüğe doğru (%100-> %60) etanol serilerinden geçirildi. Antijen geri kazanımı için kesitler 20mM sitrat tamponuna (pH 6.0) yerleştirildi, mikrodalgada 2-3 dakika ısıtıldı ve oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Kesitler, endojen peroksit aktivitesini engellemek için hidrojen peroksit ile işleme tutuldu. Kesitler distile su ile yıkandı ve oda sıcaklığında CM inhibitörü (Roche, Almanya) ile muamele edildi. Kesitler gece boyunca RhoB (1:1000, Affinity Bioscience, ABD) primer antikoruna boyandı. Ertesi gün kesitler iki defa 1X fosfat salin tamponu (PBS) (pH 7.4) (GIBCO, ABD) ile yıkandı. Kesitler bir saat boyunca sekonder antikor (Roche) ile boyandı. Kesitler tekrardan PBS ile 2 defa yıkandı. Daha sonra kesitler 3',3-Diaminobenzidin (DAB) (Roche) reaktifi ile mikroskop altında renk değişimi gözlenene kadar işleme tabi tutuldu ve distile su ile durulandı. Devamında kesitler 1 dakika hematoksilen (Merck) içerisinde yerleştirildi, musluk suyu ile durulandı ve

distile su içerisinde yerleştirildi. Kesitler kademeli olarak düşükten yükseğe doğru (%60-> %100) etanol serisinden geçirildi. En son aşamada ksilen (Merck) içerisinde alınıp 2 saat boyunca bekletildi. Kesitler, entellan (Merck) ile kapatıldı. Boyamalar patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Buna göre pozitif boyama gösteren NB hücreleri sayılarak toplam NB hücre sayısına oranlanmıştır ve buna göre kesitlerdeki boyama yüzdeleri belirlenmiştir. Kesitlerdeki NB pozitif hücre sayısı %10'dan az ise boyama negatif olarak kabul edilmiş, eğer (>=) %10'dan fazla ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS programı v22.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. P değerleri 0,05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım ve olaysız sağ kalım oranları Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi kullanılarak hesaplanmıştır. RhoB protein ekspresyonu ve hastanın klinik ve patolojik özellikleri arasındaki ilişki Spearman's Korelasyon analizi yapılarak incelenmiştir.

Bulgular

NB Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri

Bu çalışmada NB tanısı alan 56 hastadan oluşan bir örneklem kullanıldı. Hastaların yaşı 1-191 ay arasında değişmektedir. Hastalar risk gruplarına ayrıldığında; hastaların 18 hasta (%32,4) düşük risk grubunda, 12 hasta (%21,4) orta risk grubunda, 26 hasta (%46,4) ise yüksek risk grubunda yer almaktadır. Hastaların 30'u kadın (%53), 26'sı erkektir (%46,4). On iki hasta (%21,4) Evre I, 5 hasta (%8,9) Evre II, 8 hasta (%14,3) Evre III ve 31 hasta (%55,4) Evre IV olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %21,4'ünde kötü prognostik belirteç olan MYCN geni amplifikasyonu saptanmıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların 12'sinde (%46,2) MYCN amplifikasyonu gözlenmiştir. MYCN amplifikasyonu gösteren hastalar, tüm hasta grubunun %21,4'ünü oluşturmaktadır. Yirmi beş hasta 1p36 kaybı (%44,6), 18 hasta 11q delesyonu (%32,1), 25 hasta 17q21 kolu kazanımı (%44,6) göstermektedir. Hastaların 25'sinde (%44,6) metastaz mevcut iken 22 hastada ise metastaz yoktur (%39,3) ve 9 hastanın metastaz durumu bilinmemektedir (Tablo I)

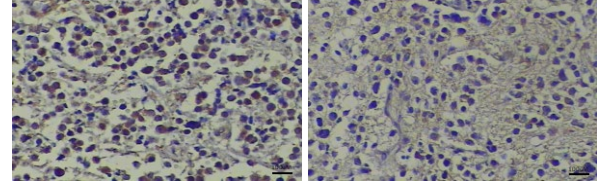
Hastalarda RhoB Protein Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Prognozla Karşılaştırılması

NB doku kesitleri RhoB primer antikoruna boyanmıştır. RhoB ekspresyonu hastaların %51,8'sinde negatif ve %42,9'ünde pozitif olarak saptanmıştır (Şekil 2). Üç hastada ise RhoB boyaması çalışmamıştır. Risk grupları arasında hastalığın prognozu ve hastaların sağ kalım oranları oldukça

farklı olduğundan, RhoB ekspresyonu ve hastaların sağkalımları arasındaki ilişki her risk grubu içerisinde ayrı olarak değerlendirilmiştir. RhoB ekspresyonu ile hastaların sağkalımları arasındaki ilişki Kaplan Meier analizleri ile incelenmiştir. Tüm risk gruplarında RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalım süreleri ve ortalama sağkalımları, RhoB ekspresyonu negatif olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak RhoB ekspresyonu açısından farklı iki grubun sağkalımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo I. NB Hastalarının Klinikopatolojik Karakteristikleri (n=56)

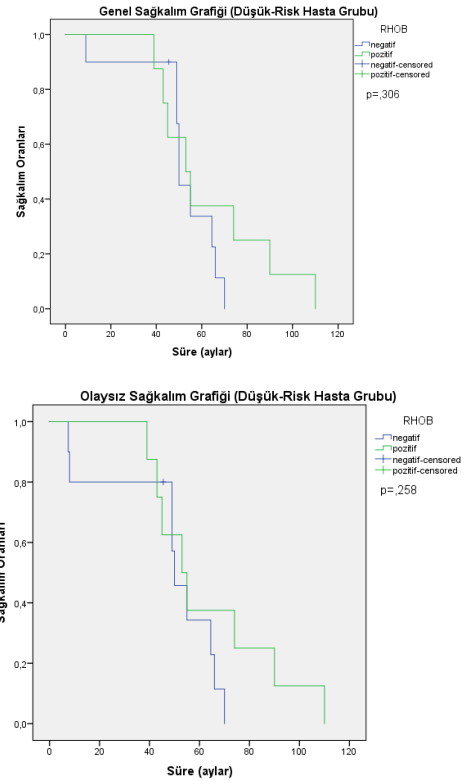
| Değişkenler | Tüm Hasta | Düşük-Risk | Orta-Risk | Yüksek Risk |
|----------------------------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Vaka Sayısı (Oranları) | | | | |
| | 56 (%100) | 18 (%32,4) | 12 (%21,4) | 26 (%46,4) |
| Hastaların Yaşı (min-mak) | | | | |
| | (1-191 ay) | (1- 132 ay) | (2-120 ay) | (1,5-191 ay) |
| Cinsiyet | | | | |
| Kız | 30 (%53,6) | 9 (%50) | 7 (%58,3) | 14 (%53,8) |
| Erkek | 26 (%46,4) | 9 (%50) | 5 (%41,7) | 12 (%45,2) |
| Evre | | | | |
| I | 12 (%21,4) | 11 (%61,1) | 0 (%0) | 1 (%3,8) |
| II | 5 (%8,9) | 4 (%22,2) | 0 (%0) | 1 (%3,8) |
| III | 8 (%14,3) | 0 (%0) | 4 (%33,3) | 4 (%15,4) |
| IV | 31 (%55,4) | 3 (%15,7) | 8 (%66,7) | 20 (%76,9) |
| MYCN Amplifikasyonu | | | | |
| Pozitif | 12 (%21,4) | 0 (%0) | 0 (%0) | 12 (%46,2) |
| Negatif | 44 (%78,6) | 18 (%100) | 12 (%100) | 14 (%53,8) |
| 1p36 Delesyonu | | | | |
| Pozitif | 25 (%44,6) | 7 (%38,9) | 6 (%50) | 12 (%46,2) |
| Negatif | 30 (%53,6) | 11 (%61,1) | 6 (%50) | 13 (%50) |
| Bilinmeyen | 1 (%1,8) | 0 (%0) | 0 (%0) | 1 (%3,8) |
| 11q Delesyonu | | | | |
| Pozitif | 18 (%32,1) | 6 (%33,3) | 6 (%50) | 6 (%23,1) |
| Negatif | 38 (%57,9) | 12 (%66,7) | 6 (%50) | 20 (%76,9) |
| 17q Kazanımı | | | | |
| Pozitif | 25 (%44,6) | 5 (%27,8) | 5 (%41,7) | 15 (%57,7) |
| Negatif | 30 (%53,6) | 13 (%72,2) | 6 (%50) | 11 (%42,3) |
| Bilinmeyen | 1 (%1,8) | 0 (%0) | 1 (%8,3) | 0 (%0) |
| Metastaz Varlığı | | | | |
| Var | 25 (%44,6) | 4 (%21,0) | 7 (%58,3) | 15 (%57,7) |
| Yok | 22 (%39,3) | 14 (%73,7) | 2 (%16,7) | 6 (%23,1) |
| Bilinmeyen | 9 (%16,1) | 1 (%5,2) | 3 (%25,0) | 5 (%19,2) |
| RhoB Boyaması | | | | |
| Pozitif | 24 (%42,9) | 8 (%44,4) | 4 (%33,3) | 12 (%46,2) |
| Negatif | 29 (%51,8) | 10 (%55,6) | 8 (%66,7) | 11 (%42,3) |



Şekil 2.

NB doku kesitlerinde RhoB'nin immünohistokimyasal boyanması. **1A.** Yüksek RhoB ifadesini (RhoB-pozitif) gösteren NB doku kesitleri. **1B** Düşük RhoB ekspresyonu gösteren doku kesitleri (<%10 pozitiflik) (RhoB-negatif) (100X büyütme, Bar: 100µm)

Düşük risk grubundaki hastalarda; RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 63,625 ay (%95 CI: 46,016-81,234) ve RhoB ekspresyonu negatif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 47,664 ay (%95 CI: 33,541-61,788) olarak bulunmuştur. Düşük risk grubundaki hasta popülasyonunda RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalım süreleri RhoB ekspresyonu negatif olan hastalara göre daha uzun olmasına rağmen, RhoB ekspresyonu pozitif olan ve negatif olan hastaların genel sağkalımları (p=0,306) ve olaysız sağ kalımları arasında (p=0,245) anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 3).

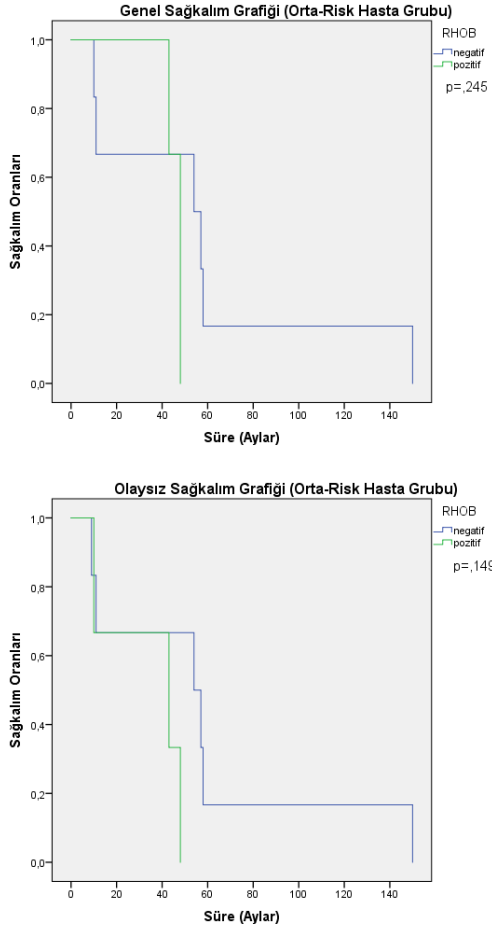


Şekil 3.

Düşük risk grubundaki NB Hastalarında a) Genel Sağkalım (OS) (p= 0,306) ve b) Olaysız Sağkalım (EFS) (p=0,258)

Nöroblastomda RhoB Ekspresyonu

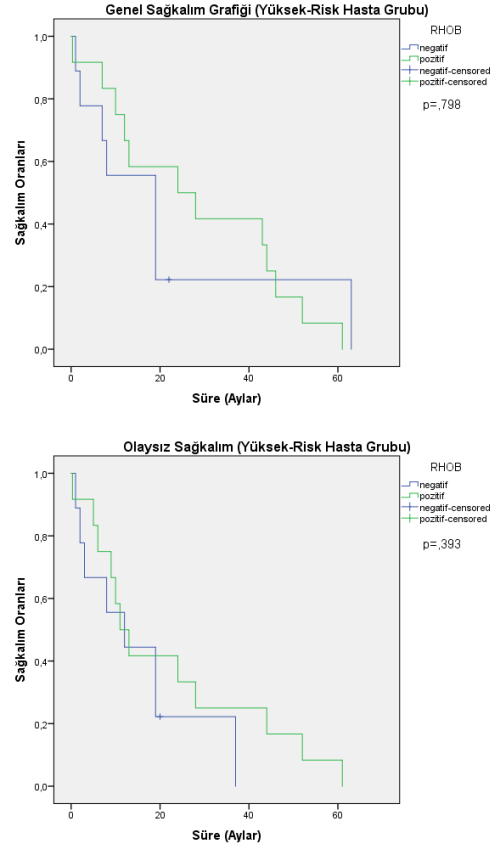
Orta risk grubundaki hastalara bakıldığında, RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 56,667 ay (%95 CI: 15,892-97,441) ve RhoB ekspresyonu negatif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 46,333 ay (%95CI: 15,892-97,441) olarak bulunmuştur. RhoB ekspresyonu açısından bu iki gruptaki hastaların genel sağkalımları ($p=0,245$) ve olaysız sağkalımları ($p=0,149$) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4).



Şekil 4.

Orta risk grubundaki NB Hastalarında a) Genel Sağkalım (OS) ($p=0,245$) ve b) Olaysız Sağkalım (EFS) ($p=0,149$)

Yüksek risk grubundaki hastalarda ise RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 28,358 ay (%95 CI: 16,917-39,799) ve RhoB ekspresyonu negatif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 22,333 ay (%95 CI: 6,458-38,209) olarak bulunmuştur. Bu hastaların genel sağkalımları ($p=0,798$) ve olaysız sağkalımları ($p=0,393$) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 5)



Şekil 5.

Orta risk grubundaki NB Hastalarında a) Genel Sağkalım (OS) ($p=0,798$) ve b) Olaysız Sağkalım (EFS) ($p=0,393$)

Hastalarda RhoB Protein Ekspresyon Düzeyleri ile Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların yaş, cinsiyet (K/E), nüks (relaps) durumu (pozitif/negatif), sağ kalımı (yaşiyor/ölü), MYCN amplifikasyonu varlığı (pozitif/negatif), 1pLOH varlığı (pozitif/negatif), 17q21 kazanımı (var/yok), risk grupları (düşük, orta, yüksek) ve RhoB ekspresyonu (pozitif/negatif) arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo II). Bu analize göre hastaların sağkalımı nüks oluşumu ($p<0,01$), risk grupları (düşükten yükseğe) ($p=0,042$) ve MYCN amplifikasyonun varlığı ($p=0,049$) ile negatif korele olarak bulunmuştur.

Tablo II. Nöroblastom Hastalarının Klinik ve Patolojik Özellikleri Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

| | Yaş | Cinsiyet | Risk | Evre | MYCN/Amp | 1pLOH | 11qDEL | 17qGain | RHOBekp | Nüks | Sağkalım |
|----------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|---------|---------|--------|----------|
| Yaş | | | | | | | | | | | |
| Cinsiyet | -0.124 | | 0.279 | -0.05 | 0.017 | -0.381 | 0.117 | -0.15 | 0.22 | 0.209 | 0.154 |
| Risk | 0.279 | -0.026 | | 0.606 | 0.523 | 0.073 | -0.123 | 0.262 | 0.08 | 0.271 | -0.229 |
| Evre | -0.05 | 0.151 | 0.606 | | 0.15 | 0.109 | 0.029 | 0.411 | -0.03 | 0.233 | -0.0039 |
| MYCN/Amp | 0.017 | 0.05 | 0.523 | 0.15 | | 0.137 | -0.08 | 0.137 | 0.095 | 0.208 | -0.227 |
| 1pLOH | -0.381 | -0.12 | 0.073 | 0.109 | 0.137 | | 0.064 | 0.141 | 0.176 | 0.322 | -0.172 |
| 11qDEL | 0.117 | 0.027 | -0.123 | 0.029 | -0.08 | 0.064 | | 0.18 | 0.068 | 0.217 | 0.113 |
| 17qGain | -0.15 | 0.027 | 0.262 | 0.411 | 0.137 | 0.141 | 0.18 | | 0.004 | 0.042 | 0.069 |
| RHOBekp | 0.22 | 0.01 | 0.08 | -0.03 | 0.095 | 0.176 | 0.068 | 0.004 | | -0.282 | 0.295 |
| Nüks | 0.209 | -0.87 | 0.271 | 0.233 | 0.208 | 0.322 | 0.217 | 0.042 | -0.282 | | -0.726 |
| Sağkalım | 0.154 | -0.215 | -0.229 | -0.039 | -0.227 | -0.172 | 0.113 | 0.069 | 0.295 | -0.726 | |

Yüksek risk grubu hastalar ($p=0,023$), yüksek evre hastalar ($p=0,013$) ve 1p LOH kaybı gösteren hastalar ($p=0,010$) ile nüks oluşumu pozitif korele olarak bulunmuştur. Yani hasta grubumuzdaki yüksek risk ve yüksek evredeki hastalar ile 1p LOH kaybı gösteren hastalarda nüks daha çok gözlenmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar, düşük risk grubundaki hastalara göre anlamlı derece yaşlı bulunmuşlardır ($p=0,039$). Yüksek risk grubundaki hastalar, yüksek evre ($p<0,01$) ve MYCN amplifikasyonu ($p<0,01$) yüksek oranda koreledir. Bu durum risk sınıflandırmasında yaş ve MYCN amplifikasyonunun kriterlerden biri olması ile alakalıdır. Yine yüksek evre hastalarda 17q kazanımı ($p=0,02$) daha fazla iken 1p LOH kaybı ise genç hastalarda ortaya çıkma eğilimindeydi ($p=0,04$). Hastalarda RhoB ekspresyonu ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde, RhoB ekspresyonunun hastalarda nüks oluşumu negatif korele ($p=0,041$) ve sağkalım pozitif korele ($p=0,032$) olarak olduğu bulunmuştur. (Tablo II) RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalımlarının daha uzun olduğu ve RhoB ekspresyonu ile sağkalımın pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine RhoB ekspresyonu pozitif olan hastalarda daha az nüks oluşumu gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Rho GTPazlar, hücre göçünü, çoğalmasını, hayatta kalmasını ve ölümünü düzenleyen sinyal yollarındaki önemli sinyal dönüştürücülerdir. Tüm bu hücrenel süreçler normal dokuların korunması için çok önemlidir, ancak aynı zamanda kanserin ilerlemesine de katkıda bulunurlar³⁶. RHO proteinlerinin kanserdeki rolü göz önüne alındığında, iyi terapötik hedefler olabilecekleri düşünülmektedir³⁷. İnce NB hasta kohortunda yapılan çalışmada da hastaların yaklaşık %30'unda Rho/Rac sinyal yolağında en az bir mutasyon veya genetik aberasyon saptanmıştır³⁸. Rho/Rac sinyal yolağının NB hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır³⁸. Çalışmamızda ele aldığımız RhoB, Rho/Rac sinyal yolağının bir üyesidir. RhoB, Rac veya Cdc42 gibi diğer Rho GTPazlarını plazma membranına hedefleyerek PDGF veya inflamatuvar yanıtları iletir¹⁴. RhoB ekspresyonu tümör prognozu üzerindeki etkisi daha önce osteosarkom, mesane, pankreas, böbrek ve mide gibi farklı tümör tiplerinde çalışılmış ve çoğunlukla bu hastalarda iyi prognozla ilişkilendirilmiştir³⁹. Buradan yola çıkılarak RhoB'nin NB prognozunda önemli bir rol oynayabileceği düşünüldü. RhoB'nin NB prognozuna etkisinin araştırılabilmesi için NB hasta grubundaki RhoB protein ekspresyon düzeyleri ile hastaların genel ve olaysız sağ kalımları karşılaştırılmıştır. NB prognozunu belirlemede risk gruplarından yararlanılmaktadır ve bu risk gruplarında özellikle düşük, orta ve yüksek risk grubu hastaların

sağ kalımları arasında ciddi fark vardır⁴⁰. Bu nedenle NB hastaları risk grupları bazında incelenmiş ve her bir risk grubunda RhoB ekspresyonu ve hasta sağkalımları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Tüm risk gruplarında RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalımlarının daha uzun olduğu saptanmıştır. Ne var ki hastaların sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak gruplardaki hasta sayısının az olması bu duruma sebebiyet verebilmektedir. Nöroblastom hastalığı, nadir tümörlerden biri olduğu için bu hasta örneklerinin toplanması ve toplana bu örneklerden büyük bir örneklem oluşturulması zordur. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi de çalışmanın 56 hasta örneği ile yapılmış olmasıdır. Kaplan Meier analizlerine ilaveten RhoB ekspresyonu ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analizi ile incelenmiştir. Korelasyon analizine göre hasta sağkalımları ile RhoB ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki vardır. Yani RhoB ekspresyonu pozitif olan hastaların sağkalımları daha yüksektir. Yine RhoB ile nüks oluşumu arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar RhoB ekspresyonunun, osteosarkom, mesane, pankreas gibi farklı tümör tiplerinde olduğu gibi nöroblastom için de iyi bir prognostik belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu
Onay Tarihi: 27.04.2022
Karar No: 2022/16-03

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar DEU Bilimsel Araştırma Proje Müdürlüğü tarafından 2021.KB.SAG.044 proje numarası ve Türkiye Bilimsel Araştırmalar Kurumu (TUBİTAK) tarafından 2214-A programı 2018/2 1059B141801571 proje numarası ile desteklenmiştir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubuna (TPOG) destekleri için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Shawraba F, Hammoud H, Mrad Y et al. Biomarkers in Neuroblastoma: An Insight into Their Potential Diagnostic and Prognostic Utilities. *Curr Treat Options Oncol.* 2021; 27;22(11):102.
2. Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(8):515-533.
3. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2021; 10;39(29):3229-3241.

Nöroblastomda RhoB Ekspresyonu

- Cohn SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;10;27(2):289-97.
- Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015; 20;33(27):3008-17.
- Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(4):369-386.
- Olgun N, Cecen E, Ince D et al. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022; 23; 12:1041443.
- Vega FM, Ridley AJ. Rho GTPases in cancer cell biology. *FEBS Lett.* 2008; 18;582(14):2093-101.
- Hodge RG, Ridley AJ. Regulating Rho GTPases and their regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(8):496-510.
- Svensmark JH, Brakebusch C. Rho GTPases in cancer: friend or foe? *Oncogene.* 2019;38(50):7447-7456.
- The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein, J., Collisson, E. *et al.* The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet* 2013; 45, 1113–1120.
- Gómez del Pulgar T, Benitah SA, Valerón PF, Espina C, Lacal JC. Rho GTPase expression in tumorigenesis: evidence for a significant link. *Bioessays.* 2005; 27(6):602-13.
- Zaoui K, Duhamel S. RhoB as a tumor suppressor: It's all about localization. *Eur J Cell Biol.* 2023;102(2):151313. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151313.
- Vega FM, Ridley AJ. The RhoB small GTPase in physiology and disease. *Small GTPases.* 2018; 3;9(5):384-393.
- Ellis S, Mellor H. Regulation of endocytic traffic by rho family GTPases. *Trends Cell Biol.* 2000;10(3):85-8. doi: 10.1016/s0962-8924(99)01710-9.
- Adini I, Rabinovitz I, Sun JF, Prendergast GC, Benjamin LE. RhoB controls Akt trafficking and stage-specific survival of endothelial cells during vascular development. *Genes Dev.* 2003; 1;17(21):2721-32. doi: 10.1101/gad.1134603.
- Sandilands E, Cans C, Fincham VJ et al. RhoB and actin polymerization coordinate Src activation with endosome-mediated delivery to the membrane. *Dev Cell.* 2004;7(6):855-69. doi: 10.1016/j.devcel.2004.09.019.
- Gampel A, Parker PJ, Mellor H. Regulation of epidermal growth factor receptor traffic by the small GTPase rhoB. *Curr Biol.* 1999; 9;9(17):955-8. doi: 10.1016/s0960-9822(99)80422-9.
- Canguilhem B, Pradines A, Baudouin C, Boby C, Lajoie-Mazenc I, Charveron M, Favre G. RhoB protects human keratinocytes from UVB-induced apoptosis through epidermal growth factor receptor signaling. *J Biol Chem.* 2005;30;280(52):43257-63. doi: 10.1074/jbc.M508650200.
- Tillemont V, Lajoie-Mazenc I, Casanova A, Froment C, Penary M, Tovar D, Marquez R, Monsarrat B, Favre G, Pradines A. Phosphorylation of RhoB by CK1 impedes actin stress fiber organization and epidermal growth factor receptor stabilization. *Exp Cell Res.* 2008;10;314(15):2811-21. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.06.011
- Kroon J, Tol S, van Amstel S, Elias JA, Fernandez-Borja M. The small GTPase RhoB regulates TNF α signaling in endothelial cells. *PLoS One.* 2013; 26,8(9):e75031.
- Gutierrez E, Cahatol I, Bailey CAR et al. Regulation of RhoB Gene Expression during Tumorigenesis and Aging Process and Its Potential Applications in These Processes. *Cancers (Basel).* 2019; 13,11(6):818.
- Mamouni K, Cristini A, Guirouilh-Barbat J et al. RhoB promotes γ H2AX dephosphorylation and DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(16):3144-55.
- Lei C, Li S, Fan Y et al. LncRNA DUXAP8 induces breast cancer radioresistance by modulating the PI3K/AKT/mTOR pathway and the EZH2-E-cadherin/RHOB pathway. *Cancer Biol Ther.* 2022;31;23(1):1-13.
- Zhou J, Zhu Y, Zhang G et al. A distinct role of RhoB in gastric cancer suppression. *Int J Cancer.* 2011; 1;128(5):1057-68.
- Liu Y, Song N, Ren K et al. Expression loss and revivification of RhoB gene in ovary carcinoma carcinogenesis and development. *PLoS ONE* 2013; 8, e78417.
- Sato N, Fukui T, Taniguchi T et al. RhoB is frequently downregulated in non-small-cell lung cancer and resides in the 2p24 homozygous deletion region of a lung cancer cell line. *Int J Cancer.* 2007;1,120(3):543-51.
- Bousquet E, Calvayrac O, Mazières J et al. RhoB loss induces Rac1-dependent mesenchymal cell invasion in lung cells through PP2A inhibition. *Oncogene.* 2016;7;35(14):1760-9. doi: 10.1038/onc.2015.240.
- Mazieres J, Antonia T, Daste G et al. Loss of RhoB expression in human lung cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2004;15;10(8):2742-50. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0149. PMID: 15102679.
- Ju JA, Godet I, Di Giacomo JW, Gilkes DM. RhoB is regulated by hypoxia and modulates metastasis in breast cancer. *Cancer Rep (Hoboken).* 2020;3(1):e1164.
- Kopsida M, Liu N, Kotti A et al. RhoB expression associated with chemotherapy response and prognosis in colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2024; 15;24(1):75.
- Calvayrac O, Mazières J, Figarol S et al. The RAS-related GTPase RHOB confers resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer via an AKT-dependent mechanism. *EMBO Mol Med.* 2017; 9(2):238-250.
- Kazerounian S, Gerald D, Huang M et al. RhoB differentially controls Akt function in tumor cells and stromal endothelial cells during breast tumorigenesis. *Cancer Res.* 2013; 1;73(1):50-61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3055.
- Turashvili G, Bouchal J, Baumforth K et al. Novel markers for differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas by laser microdissection and microarray analysis. *BMC Cancer.* 2007;27; 7:55. doi: 10.1186/1471-2407-7-55.
- Olgun N, Ince D, Çeçen E et al. The Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma Treatment Protocol-2020 1st edition. *İnciraltı-İzmir, TPOG,* 2020: 1-354.
- Haga RB, Ridley AJ. Rho GTPases: Regulation and roles in cancer cell biology. *Small GTPases.* 2016;7(4):207-221.
- Sahai, E., Marshall, C. RHO-GTPases and cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 133–142.
- Dyberg C, Fransson S, Andonova T, Sveinbjörnsson B, Lännerholm-Palm J, Olsen TK, et al. Rho-associated kinase is a therapeutic target in neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 8;114(32): E6603-E6612.
- Ju JA, Gilkes DM. RhoB: Team Oncogene or Team Tumor Suppressor? *Genes (Basel).* 2018; 30;9(2):67.
- MacFarland S, Bagatell R. Advances in neuroblastoma therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(1):14-20.

Evaluation of Carotid Artery Intima Media Elasticity in Takayasu Arteritis by Shear Wave Elastography*

Başak ERDEMLİ GÜRSEL¹, Sedat Giray KANDEMİRLİ², İlker ERCAN³,
Burcu YAĞIZ⁴, Yavuz PEHLİVAN⁴, Naile BOLCA TOPAL⁵

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Bursa, Türkiye.

² University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa City, United States of America.

³ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bursa, Türkiye.

⁴ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Bursa, Türkiye.

⁵ Özel Doruk Nilüfer Hospital, Radiology Clinic, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate carotid morphology with Ultrasound (US) and arterial stiffness with Shear Wave Elastography (SWE) in TA patients and to compare results with disease activity. We searched the clinical archive and found 41 Takayasu Arteritis (TA) patients with carotid involvement had carotid US and SWE screening. Patients (n=22) with confounding factors that could affect the carotid wall were excluded. Nineteen cases that meet the inclusion criteria and 19 healthy control cases age-sex matched were compared. We evaluated right and left common carotid artery intima-media thickness (IMT) with B-Mode US and wall stiffness with SWE. We also investigated a relationship between disease activation and arterial stiffness. Carotid artery IMT was significantly higher in TA than in the control group ($p<0.001$). Median stiffness values for the carotid wall in TA were 28.3 kPa and 36.3 kPa on the right and left and in the control group 26.1 kPa and 28.1 kPa, respectively. The left CCA stiffness was significantly higher in the TA than in the control group ($p=0.03$), whereas the difference in right CCA elasticity did not reach statistical significance. A left CCA cut-off value of 52 kPa reached the highest accuracy with a specificity of 100% and a sensitivity of 36.8% in TA. No significant relationship was found between disease activation and elasticity value. SWE alone is not diagnostic but can be a useful adjunctive modality to gray-scale ultrasound in assessing carotid artery involvement with TA.

Keywords: Takayasu Arteritis. Ultrasound. Shear Wave Elastography. Carotid Stiffness. İntima Media Thickness.

Takayasu Arteritinde Karotis İntima Media Elastikiyetinin SWE ile Değerlendirilmesi

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Takayasu Arteriti (TA) hastalarında Ultrasonografi (US) ile karotis morfolojisini ve Shear Wave Elastografi (SWE) ile arteriyel sertliği değerlendirmek ve sonuçları hastalık aktivitesi ile karşılaştırmaktır. Klinik arşiv taranmış ve karotis tutulumu olan, karotis US ve SWE görüntülemesi yapılmış 41 TA hastası bulundu. Karotis duvarını etkileyebilecek kafa karıştırıcı faktörleri olan hastalar (n:22) çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 19 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından benzer 19 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırıldı. B-Mode US ile sağ ve sol ana karotis arter intima-media kalınlığı (IMT) ve SWE ile duvar sertliği değerlendirildi. Ayrıca hastalık aktivasyonu ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki de araştırıldı. Karotis arter İMK, TA'da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Karotis duvarı için medyan sertlik değerleri TA'da sağ ve solda sırasıyla 28,3 kPa ve 36,3 kPa, kontrol grubunda ise 26,1 kPa ve 28,1 kPa idi. Sol CCA sertliği TA'da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekken ($p=0,03$), sağ CCA sertliğinde anlamlı farklılık saptanmadı. TA'da 52 kPa'lık sol CCA cut-off değeri %100 özgülük ve %36,8 duyarlılık ile en yüksek doğruluğa ulaşmıştır. Hastalık aktivasyonu ile elastikiyet değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. SWE tek başına tanısız değildir, ancak karotis tutulumunu değerlendirmede B-Mode US'ye ek olarak yararlı bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu Arteriti. Ultrason. Shear Wave Elastography. Karotis Sertliği. İntima Media Kalınlığı.

Date Received: July 21, 2024
Date Accepted: October 09, 2024

* Presented as an oral presentation at the "43. National Radiology Congress" (November 2022, Antalya).

Dr. Başak ERDEMLİ GÜRSEL
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine,
Department of Radiology,
Bursa, Türkiye
Phone: 0224 295 33 41
E-mail: basakgursel@uludag.edu.tr

Authors' ORCID Information:

Başak ERDEMLİ GÜRSEL: 0000-0002-0047-1780
Sedat Giray KANDEMİRLİ: 0000-0002-3976-4062
İlker ERCAN: 0000-0002-2382-290X
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-1201-8836
Naile BOLCA TOPAL: 0000-0002-4821-242X

Takayasu Arteritis (TA) is a chronic inflammatory vasculitis affecting large vessels like the aorta and its major branches, pulmonary artery, coronary and renal arteries^{1,2}. It is mainly seen in young adult females, and the subclavian artery is the most commonly affected vessel (common on the left side), followed in order by the aorta, the common carotid artery (common on the left side), renal, vertebral, and innominate arteries³. Infection, autoimmune, and genetic factors may play a role in pathogenesis, though the exact etiology is not clear⁴. The disease progresses with activation and remission. There are several classifications for assessing disease activation. The Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) is the main current attempt to develop a disease activity score for TA⁵. ITAS2010 assesses the clinical features of a newly emerging disease in the previous 3 months, as assessed by the physician⁵.

Since clinical and laboratory findings are unreliable in diagnosis, imaging techniques have a crucial role. Digital Subtraction Angiography (DSA) is the gold standard imaging modality. However, the invasive nature, relative complication rate, and radiation exposure are the main disadvantages⁶. Computed Tomography Angiography (CTA) and Magnetic Resonance Angiography (MRA) are alternative imaging modalities that can demonstrate vascular stenosis, occlusions, and aneurysms, and are effectively used for differential diagnosis and follow-ups⁷. Recently, (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) has a higher sensitivity for early diagnosis and evaluation of response to treatment and is also recommended compared to other conventional methods^{8,9}. Ultrasonography avoids the high radiation dose of angiography and 18-FDG-PET and is cheaper and more widely available, especially in less-resourced countries where TA is more common¹⁰. It can assess the vessel wall thickening, morphology, thrombosis, and aneurysm formation, especially for carotid arteries¹¹. Shear Wave Elastography (SWE) is an ultrasound-based imaging modality that can measure tissue stiffness based on acoustic radiation force excitations. On SWE, color elastogram maps can be imposed on B-mode grayscale images simultaneously, allowing the acquisition of anatomic and tissue elasticity data^{12,13}. Given the inflammatory nature of changes in Takayasu Arteritis, there might be changes in tissue stiffness along the affected vessel walls, which may precede increased IMT.

This study, assessed the intima-media thickness of common carotid arteritis by B-Mode Ultrasonography and arterial stiffness by SWE in patients with Takayasu Arteritis. Also, we investigated the relationship between arterial stiffness and clinical activation of the disease. We hypothesized an increase

in vessel wall stiffness due to the involvement of inflammatory vascular diseases.

Material and Method

The study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki, and the Local Ethics Committee approved the study protocol (approval number 2011-KAEK-26). A retrospective review of the clinical archive identified 41 cases consistent with Takayasu Arteritis based on clinical, laboratory, and radiological data. Patients with confirmed carotid artery involvement based on CTA, MRA, or DSA and who had performed carotid ultrasound and SWE were included in the study. To minimize confounding factors that could affect the carotid artery wall, 16 patients with a smoking history or comorbidities like diabetes mellitus, atherosclerotic disease (etc. cerebrovascular disease, myocardial infarction), hyperlipidemia, and radiation were excluded. Thus, we only evaluated the effect of Takayasu Arteritis on the vessel wall. Six patients who performed B-mode ultrasound but not SWE were excluded. 19 cases that meet the inclusion criteria were identified. Nineteen age- and sex-matched cases that performed a carotid ultrasound and SWE for vascular pathologies and were completely normal constituted the control group. All individuals' ages and gender were recorded. Clinical examination findings 3 months before and after ultrasound were recorded for disease activation according to the ITAS2010⁵ classification of all patients. It was investigated whether there was a relationship between carotid elasticity values and disease activation.

Ultrasound protocol

All ultrasound examinations were performed by a single radiologist (with 11 years of experience in ultrasound and 3 years of experience in SWE) using Aplio i600 (Canon Medical System, Tokyo, Japan) equipped with a high frequency (4-11 MHz) linear transducer. During the examination, patients were in a supine position with their heads in slight extension. Bilateral common carotid arteries (CCA) were assessed in gray-scale mode in axial and longitudinal planes. The hyperechoic line of the intima-media layer was evaluated, and intima-media thickness was measured at the mid-level of CCA from the posterior wall using the automatic edge detection feature (Figure 1). SWE measurements were performed from the anterior CCA wall during the diastolic phase. The time when the vessel diameter reached its maximum was considered as the diastolic phase of the heart. For SWE, a q-box (quantitative box) was placed manually on the intima-media layer of the carotid wall. Subsequently, a rectangular region of interest (ROI) was semi-automatically drawn

Carotis Elasticity in Takayasu Arteritis

(Figure 2). During ROI placement, attention was paid to excluding the vessel lumen and neighboring soft tissue in the ROI. Three consecutive measurements were performed for each CCA, and the mean value was used for statistical analysis. All SWE measurements were recorded as shear wave velocities using m/s and kPa as units in our local picture archiving and communication system.



Figure 1.

A 21-year-old female patient with Takayasu Arteritis. Representative image for measurement of right common carotid artery intima-media thickness.

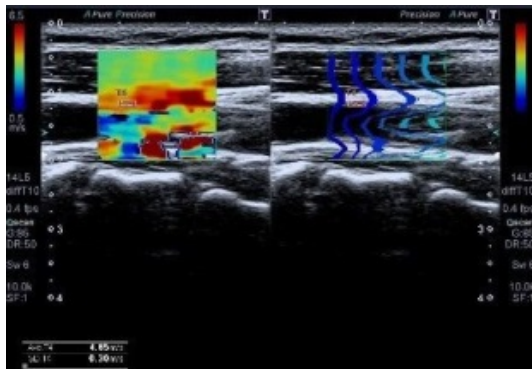


Figure 2.

A 42-year-old female patient with Takayasu Arteritis. Demonstrative case for shear wave elastography measurement. Elastography measurements were performed based on color maps (left). The image on the right demonstrates the propagation waves caused by artifact in the arterial wall.

Statistical Analysis

A Shapiro–Wilk test was used to assess the normal distribution of the variables. Group comparisons were performed with independent t, Mann Whitney U, or Wilcoxon Signed Rank tests. Descriptive statistics were presented as mean \pm standard deviation and median (minimum - maximum) value. Receiver operator characteristic (ROC) analysis was used to determine the cut- off value for left CCA stiffness. SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS

Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and MedCalc Statistical Software trial version (MedCalc Software by, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016) were used for statistical analysis. The level of statistical significance was taken as $\alpha = 0.05$.

Results

A total of 38 cases; 19 cases confirmed diagnosis of TA with arterial involvement, and 19 control cases were included. All TA and control group cases were female. Mean ages were 38.7 and 40 years for the control group and TA, respectively. No statistically significant difference was observed ($p=0.62$). The mean follow-up period of TA patients from diagnosis was 60 months (3- 168 months).

In B-Mode Ultrasound, carotid artery intima-media thickness (IMT) was significantly higher in TA (median right CCA IMT: 1.1 mm, left CCA IMT: 0.9 mm) than in the control group (median right CCA IMT: 0.5 mm, left CCA IMT: 0.5 mm) ($p<0.001$). The hyperechoic line of the intima-media layer was irregular in all TA patients and had a regular morphology in the control group. There was no plaque formation in the CCA in TA and healthy group. Findings range from mild luminal narrowing to total occlusion in the CCA due to increased IMT in TA patients. Seven (37%) patients have bilateral normal lumen width, 7 (37%) patients have bilateral and 2 (10,5%) unilateral slightly narrowed due to IMT increase, 2 (10,5%) patients have unilateral severe occlusion, and 1 (5%) patient has unilateral total occlusion in the CCA.

In SWE, the median arterial stiffness for the CCA wall in Takayasu Arteritis was 28.3 kPa and 36.3 kPa on the right and left, respectively. In contrast, median arterial stiffness for CCA wall in the control group were 26.1 kPa and 28,1 kPa on the right and left, respectively. The difference for the right CCA stiffness values did not reach statistical significance ($p=0.402$). The left CCA stiffness values were significantly higher in Takayasu Arteritis compared to the control group ($p=0.03$) (Table I).

Table I. Carotid elasticity values in Takayasu arteritis and healthy control group

| | Control Group (n:19) | Takayasu Arteritis (n:19) | p |
|-------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------|
| Right CCA Elasticity (kPa) | 26.1 (13-49)* | 28.3 (11.5-97.3)* | 0.402 |
| Left CCA Elasticity (kPa) | 30.5 (15.2-52.3)* | 36.3 (13.3-115.6)* | 0.030 |

*data is presented as median (minimum-maximum), n: number of patient

When left and right CCA stiffness values were compared among Takayasu Arteritis cases, left CCA stiffness values were significantly higher than right CCA ($p=0.004$). In the control group, there was no significant difference between the left and right CCA stiffness values ($p=0.099$).

ROC analysis was performed separately for the left and right sides to determine the best cut-off value to differentiate between arteritis cases and the control group. There was no statistically significant cut-off value for the right side (area under curve=0.582, $p=0.408$). The cut-off value was 52 kPa for the left side (area under curve=0.706, $p=0.017$) (Table II, Figure 3a- 3b). This cut-off value achieved a specificity of 100% and a sensitivity of 36.8%.

Table II. AUC table for common carotid artery elasticity values

| | Cut-off value | Sensitivity | Specificity | Youden J | AUC | p |
|-----------|---------------|-------------|-------------|----------|-------|--------------|
| Right CCA | - | - | - | - | 0.582 | 0.409 |
| Left CCA | >52.3 | 36,8% | 100% | 0.3684 | 0.706 | 0.017 |

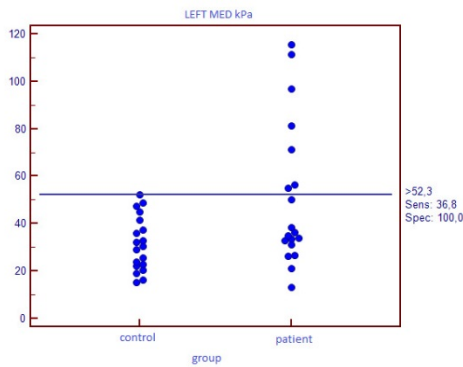


Figure 3a.

A desirable cut-off value for left CCA ratios and dot graphic

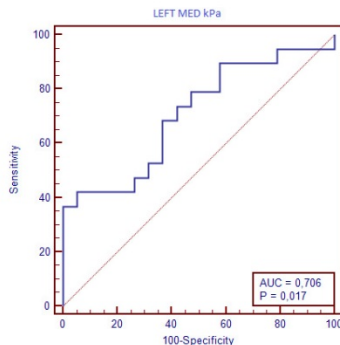


Figure 3b.

ROC curve based on left CCA shear wave elastography values. The area under the curve was 0.706. The cut-off value of 52 kPa achieved a specificity of 100% and sensitivity of 36.8%.

According to ITAS2010 criteria, 5 patients were in the active stage of the disease, and 14 patients were inactive. The right carotid stiffness median value was 28 kPa, and for the left side, it was 36,3 kPa in the activation stage in patients. The median value of the right carotid stiffness was 30.3 kPa, and for the left side it was 36.6 kPa in the inactive stage in patients. These results showed no significant difference between the active and inactive patients' right and left carotid stiffness values ($p=0,622$, $p=0,823$). However, there was a statistically significant relationship between the right and left values in the active patient group ($r=0,975$, $p=0,005$) and the inactive group ($r=0,758$, $p=0,002$); there was a higher correlation in the active group than in the inactive group.

Discussion and Conclusion

Takayasu Arteritis is an inflammatory large-vessel vasculitis involving three layers of the arterial wall, characterized by diffusely increased intima-media thickness, irregularity of the hyperechoic lines, and decreased lumen caliber on ultrasound^{1,14}. Carotid ultrasound in healthy individuals shows normal intima-and media layer as two hyperechoic uniform lines¹⁴. In this study, we have identified increased IMT and irregularity of the hyperechoic lines in bilateral CCAs of Takayasu Arteritis compared to healthy controls in B-Mode ultrasound, which aligns with the available literature¹⁴⁻¹⁶.

Numerous prior studies in the literature showed SWE's role in assessing carotid artery wall stiffness in different conditions like cardiovascular disease, carotid plaques, and aging¹⁷⁻²⁰. Very few studies evaluate cervical arteries in inflammatory vascular diseases with SWE^{21,22}. It has been reported that CCA stiffness increases in these diseases as well. To the best of our knowledge, this is the first study in literature about this topic. In our study, we performed carotid ultrasound and SWE in carotid artery involvement with TA. Although bilateral carotid intima- media thickness increased, there was no significant difference in right CCA stiffness between the TA and control groups; we found that the left CCA stiffness was significantly higher in the TA group than in the control group. A literature review shows a higher left subclavian and common carotid artery involvement rate in TA^{23,24}. However, there is no definitive reason for this situation. This might be related to the direct origin of CCA from the aortic arch on the left and the brachiocephalic artery on the right. The left CCA might be exposed to greater hemodynamic changes due to its direct origin, which can account for a higher predilection for the left side. Also, when we evaluated the left and right sides separately to determine the best cut-off value to differentiate between TA and the control group, a cut-

Carotis Elasticity in Takayasu Arteritis

off value of 52 kPa achieved a specificity of 100% for the left CCA arteritis. Left CCA stiffness values of all patients were above 52 kPa. There is no cut-off value defined in the literature. Our study and cut-off value may be a guide for future studies. Therefore, this is a noteworthy finding as SWE may be used as an additional modality of overt intima-media thickness in patients with presumptive carotid involvement in TA. Additional assessment of the carotid wall using SWE in cases of TA can increase the accuracy of ultrasound assessment. In cases with normal intima-media thickness and elasticity below the cut-off value, arteritis can be excluded more accurately in the imaged vessel segment. SWE has potential advantages as it can be simultaneously acquired during gray-scale ultrasound. It is also more reproducible compared to other ultrasound elastography techniques. However, using SWE as a routine may not be effective, since the sensitivity values are low (sensitivity: %36,8).

Some difficulties may be experienced in evaluating activation in TA because the inflammatory activity in the vessel wall and the systemic inflammatory response do not always show a positive correlation²⁵. Monitoring of disease activity in TA can be accomplished with the integrated use of non-invasive imaging methods, patient symptoms, clinical findings, and acute phase reactants²⁶. However, no single imaging method can provide all the necessary information, and each method has different and complementary roles in monitoring²⁷. Due to its high resolution, the US is particularly promising in imaging the carotid artery wall and detecting millimetric increases in wall thickness^{28,29}. In addition to these data, our study evaluated vessel wall elasticity in terms of activation with SWE. Considering the elasticity values obtained with SWE, there is no significant relationship between disease activation and elasticity values. It also does not provide additional information in terms of disease activation. This result may be due to the small number of patients.

There are some limitations in our study. Our study was retrospective, and patients did not have regular intervals for ultrasound controls. The patient population was heterogeneous, including recently diagnosed treatment naïve cases and medically managed cases imaged during follow-up, because the study was cross-sectional. Relatively low patient numbers limited our study due to exclusion criteria. Future studies with larger patient populations with greater statistical data could overcome this limitation.

In conclusion, we evaluated the carotid wall stiffness of TA patients for the first time using SWE. SWE alone is not diagnostic, but it can be a potentially useful adjunctive modality to gray-scale ultrasound in assessing common carotid artery involvement in patients with Takayasu Arteritis. The cut-off value we

stated is valuable for the literature and should be evaluated with other studies.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee

Approval Date: 18.03.2020

Decision No: 2020-5/7

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: B.E.G., S.G.K.; Data collection and processing: B.E.G., B.Y., Y.P.; Analysis and interpretation of data: B.E.G., İ.E., N.B.T.; Writing of significant parts of the article: B.E.G.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55: 481-486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12101189/>
2. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977 Jan;93(1):94-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655/>
3. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis—recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043053/>
4. Dal Canto AJ, Virgin HW. Animal models of infection mediated vasculitis. 4th ed. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:17-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9894626/>
5. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Disease assessment in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1735–1736. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955648/>
6. Lande A, Berkmen YM. Aortitis: pathologic, clinical, and arteriographic review. *Radiol Clin North Am* 1976; 14:219-240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9666/>
7. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med* 2015;44(Pt2): e259–e265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033561/>
8. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:995-1000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249328/>
9. de Leeuw K, Bijl M, Jager PL. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 36): S21-S26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15675130/>
10. Bacon P, Direskeneli H. Quantifying disease involvement in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1535–1536. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459218/>
11. Nicoletti G, Mannarella C, Nigro A, Sacco A, Olivieri I. The "Macaroni Sign" of Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):2042-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738209/>
12. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin* 2013; 34:238-253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605169/>
13. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012; 56:2125-2133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767302/>

14. Bond JR, Charboneau JW, Stanson AW. Takayasu's arteritis: carotid duplex sonographic appearance, including color Doppler imaging. *J Ultrasound Med* 1990; 9:625-629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979636/>
15. Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2178-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969776/>
16. Maeda H, Nanda N, Matsumoto M, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:695-701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1685816/>
17. Thomas L, Low J, Chan K, Durbridge G. Shear wave elastography of the cervical arteries: A novel approach to the assessment of cervical arterial wall stiffness. An investigation of psychometric properties and intra-rater reliability. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019 Apr; 40:96-100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262424/>
18. Thomas LC, Chan K, Durbridge G. Changes in internal carotid and vertebral arterial wall stiffness with head movement can be detected with shear wave elastography. *J Man Manip Ther* 2020;28(2):103-110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663837/>
19. Marais L, Pernot M, Khettab H, et al. Arterial stiffness assessment by shear wave elastography and ultrafast pulse wave imaging: comparison with reference techniques in normotensives and hypertensives. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(3):758-772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642659/>
20. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010;74(11):2257-2262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962429/>
21. Alis D, Durmaz ESM, Civcik C, et al. Assessment of the common carotid artery wall stiffness by shear wave elastography in Behcet's disease. *Med Ultrason* 2018;20(4):446-452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534651/>
22. Yıldırım A, Karakaş MS, Kılınç AY, Altekin RE, Yalçınkaya AS. Evaluation of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with Behçet's disease without cardiovascular involvement. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016 Oct;44(7):575-581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774966/>
23. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2006;1(2):105-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17111782/>
24. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci* 2018;48(4):681-697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114347/>
25. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Nov-Dec;21(6 Suppl 32):S23-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740424/>
26. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 53:793-801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24097290/>
27. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Aug;30(4):688-706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931962/>
28. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May;41(5):496-502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011371/>
29. Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2178-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969776/>

Baş-Boyun Kanserlerinde Tek Merkez Setüksimab Deneyimi

Seda SALI¹, Muhammed Abdurrahman ÇELİK², Alper COŞKUN³, Eyüp ÇOBAN³, Birol OCAK³, Ahmet Bilgehan ŞAHİN³, Adem DELİGÖNÜL³, Erdem ÇUBUKÇU³, Türkkkan EVRENSEL³

¹ Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

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

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Baş boyun skuamöz hücreli kanserleri (BBSHK); oral kavite, farinks ve larinks yerleşimli epitelyal hücrelerden kaynaklanan kanserlerdir. Dünya genelinde yedinci en sık görülen kanser olduğu bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %5'i metastatik evrede tanı almaktadır. Primer tedavisini tamamlayan hastaların ise yaklaşık %50-60'ı ilk 2 yıl içinde nüks etmektedir. Çalışmamızda nüks lokal tedavilere uygun olmayan ya da metastatik BBSHK hastalarının tedavisinde bir anti-epidermal büyüme faktörü (EGFR) monoklonal antikoru olan setüksimab tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Bunların 33 (%86,8)' ü erkek; 5 (%13,2)'i kadındı. Median yaş 55,5 idi. Ortalama takip süresi 14,95±18,17 aydı. Hastaların median progresyonsuz sağ kalım (PFS) süresi 4,6 ay ve median genel sağ kalım (OS) süresi ise 7,1 ay idi. Güncel literatür çalışmalarına kıyasla daha kısa sağ kalım süreleri saptadık. Ancak çalışmamızda metastatik hasta oranı ve daha önce kemoterapi almış olan hasta oranı yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Kanser. Setüksimab. Neoplazm metastaz.

Single Center Cetuximab Experience in Head and Neck Cancers

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) are cancers originating from epithelial cells of the oral cavity, pharynx and larynx. It is known to be the seventh most common cancer worldwide. Approximately 5% of patients are diagnosed in the metastatic stage. Within the first 2 years; approximately 50-60% of patients who complete primary treatment returning with relapse. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of Cetuximab, an anti-epidermal growth factor (EGFR) monoclonal antibody which used for recurrent unresectable or metastatic HNSCC. The study included 38 patients. 33 (86,8%) of them were male and 5 (13,2%) were female. Median age was 55,5 years. Mean follow-up period was 14,95±18,17 months. The median progression-free survival (PFS) of the patients was 4,6 months and the median overall survival (OS) was 7,1 months. We found shorter survival compared to current literature. However, the rate of metastatic patients and the patients who had previously received chemotherapy were higher in our study.

Keywords: Cancer. Cetuximab. Neoplasm metastasis.

Geliş Tarihi: 07.Eylül.2024

Kabul Tarihi: 26.Kasım.2024

Dr. Seda SALI
Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
Tel: 0535 986 29 84
E-posta: seda_ist1987@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Seda SALI: 0000-0001-8575-5477
Muhammed Abdurrahman ÇELİK: 0009-0009-6430-8462
Alper COŞKUN: 0000-0003-2444-6587
Eyüp ÇOBAN: 0000-0002-1618-8082
Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699
Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391
Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889
Türkkkan EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları (BBSHK); oral kavite, larinks ve farinks mukozal epitelinden köken alan heterojen bir kanser grubunu kapsamaktadır¹. Dünya genelinde yıllık 800.000'den fazla yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların çoğu lokal ileri dönemde tanı almakta olup; gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen bu hastaların %50-60'ı 2 yıl içinde nüks etmektedir²⁻³. Rekürren ya da metastatik BBSHK hastalarında 2000'li yıllara kadar birinci seçim tedavi olarak; metotretaxat, belomisin ve platin içeren sitotoksik kemoterapi ajanları kullanılmakta idi⁴.

Baş boyun kanserlerinin yüksek oranda epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sentezlediği bilinmektedir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir⁵.

Setüksimab; bir immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur ve EGFR ligandını inhibe eder. Bu şekilde antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite meydana gelir⁶. Bunun dışında setüksimab, sisplatin gibi birçok kemoterapi ajanının da aktivitesini artırır⁷. 2008 yılında EXTREME çalışması ile setüksimab, 5-flourourasil (5-FU), platin kombinasyonunun belirgin genel sağ kalım (OS) faydası kanıtlanmış (10,1 ay-7,4 ay) ve standart birinci seçim tedavi olarak kabul edilmiştir⁸.

İlerleyen yıllarda ise BBSHK da immün yetersizliğin rolü kavranmış olup birinci basamak immünoterapi ya da immünoterapi ve kemoterapi kombinasyonu gündeme gelmiştir. KEYNOTE-048 çalışmasında; bir anti programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD-1) monoklonal antikor olan pembrolizumab ile 5-FU ve platin kombinasyon tedavisi EXTREME çalışması ile karşılaştırılmış ve OS sırasıyla 13 ay ve 10,7 ay bulunmuştu⁹. Bu nedenle günümüzde birinci basamak tedavide öncelikle uygun hastalarda immünoterapi seçeneği tercih edilmektedir.

Biz de çalışmamızda; merkezimizde setüksimab ve platin içeren kemoterapi kombinasyon tedavisi alan rekürren ya da metastatik BBSHK hastalarının genel özelliklerini, progresyon ve sağ kalım durumlarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında rekürren ya da metastatik BBSHK nedeniyle setüksimab tedavisi alan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların daha önce aldığı tedaviler, sigara-alkol kullanım özellikleri, metastaz bölgeleri, setüksimab ilk-son kullanım tarihleri ve tümör lokalizasyonu bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilerek kayıt edildi. Hastaların OS süreleri setüksimab kullanımından ölüme kadar ya da data kesim tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağ kalım süreleri (PFS) ise; setüksimab başlanmasından progresyona, ölüme ya da progresyon-ölüm tespit edilmeyen hastalarda data kesim tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların setüksimab kullanım süreleri, progresyon zamanları, genel sağ kalım süreleri değerlendirildi. Setüksimab kullanan hastaların median sağ kalımları ve sağ kalım süresini etkileyen faktörler olup olmadığı incelendi. Çalışma için etik kurul onayı 19.09.2023 tarihli Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2023-17/69 numarası ile alındı.

İstatistiksel Analiz

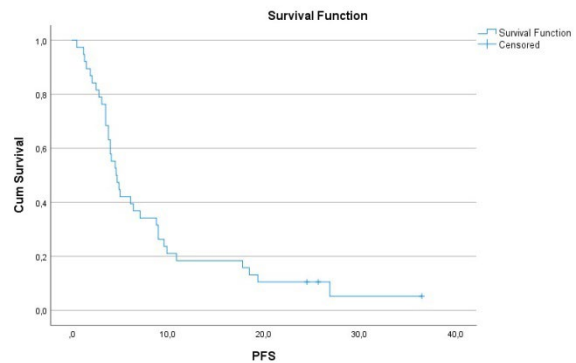
İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler,

kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Normallik varsayımı Kolmogorov Smirnow testi ($p<0.05$) ile değerlendirilmiştir. Bundan dolayı ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında non-parametrik testlerden Kruskal Wallis test kullanılmıştır. Çeşitli klinik parametre grupları arasında OS ve PFS sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Bunların 33 (%86,8)'ü erkek; 5 (%13,2)'i kadındı. Median yaş 55,5 idi. Ortalama takip süresi $14,95\pm 18,17$ aydı. 33 (%86,8) hasta metastatik (25'i nüks; 8'i tanıda metastatik); ve 5 (%13,2) hasta ise nüks unrezektabl idi. 29 hasta daha önceden opere olmuştu. 32 hasta radyoterapi (RT) almıştı. 28 hasta daha önce en az bir seri kemoterapi almış; 10 hasta ise hiç kemoterapi almamıştı. Hastalık yerleşimi değerlendirildiğinde 23'ü (%60,5) larinks yerleşimli idi. En sık metastaz bölgesi akciğer idi (%71). Tablo I'de hastalara ait sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin dağılımları verilmiştir.

Hastaların median PFS süresi 4,6 ay idi. 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım %10,5 idi. PFS grafiği Şekil 1'de verilmiştir. Cinsiyet ($p=0,229$), operasyon durumu ($p=0,630$), RT öyküsü ($p=0,667$), kemoterapi öyküsü ($p=0,606$), Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru (ECOG PS) ($p=0,517$), sigara ($p=0,234$), alkol ($p=0,601$), komorbid hastalık ($p=0,404$), diferansiyasyon ($p=0,552$) ve nüks/metastatik durumu ($p=0,782$) gruplarına göre median PFS (ay) süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta gruplarının PFS farklılıkları Tablo II'de verilmiştir.



Şekil 1:
PFS grafiği.

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

Tablo I. Sosyo-demografik ve klinik özelliklere ait veriler.

| Değişkenler | Total N=38 (%) |
|--------------------------------------|-------------------|
| Yaş, ortalama±SD | 55,45±11,20 |
| Yaş, median (min-max) | 55,5 (33-75) |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Erkek | 33 (86,8) |
| Kadın | 5 (13,2) |
| Nüks/metastatik durumu, n (%) | |
| Nüks metastatik | 25 (65,8) |
| Nüks unrezektabl | 5 (13,2) |
| Tanıda metastatik | 8 (21,1) |
| Operasyon durumu, n (%) | |
| Evet | 29 (76,3) |
| Hayır | 9 (23,7) |
| RT öyküsü, n (%) | |
| Evet | 32 (84,2) |
| Hayır | 6 (15,8) |
| Daha önce KT öyküsü, n (%) | |
| Var | 28 (73,7) |
| Yok | 10 (26,3) |
| Lokalizasyon, n (%) | |
| Orafarinks | 4 (10,5) |
| Hipofarinks | 2 (5,3) |
| Oral kavite | 7 (18,4) |
| Larinks | 23 (60,5) |
| Bilinmiyor | 2 (5,3) |
| ECOG PS, n (%) | |
| 0 | 14 (36,8) |
| 1 | 24 (63,2) |
| Sigara, n (%) | |
| Yok | 1 (2,6) |
| Var | 27 (71) |
| Bırakmış | 7 (18,4) |
| Bilinmeyen | 3 (7,8) |
| Alkol, n (%) | |
| Yok | 10 (26,3) |
| Var | 12 (31,5) |
| Bilinmeyen | 16 (42,1) |
| Komorbid hastalık, n (%) | |
| Yok | 18 (47,4) |
| Var | 20 (52,6) |
| Diferansiyasyon, n (%) | |
| İyi | 5 (13,1) |
| Orta | 10 (26,3) |
| Kötü | 11 (28,9) |
| Bilinmeyen | 12 (31,5) |
| Metastaz bölgesi, n (%) | |
| Akciğer | 27 (71) |
| Mediasten lenf nodu | 6(15,7) |
| Kemik | 8 (21) |
| Karaciğer | 1 (2,6) |
| Tiroid | 1 (2,6) |
| Mide | 1 (2,6) |
| Trakea | 1 (2,6) |
| Takip süresi (ay) | 14,95±18,17 |

*SD: Standart sapma, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru

Tablo II. Hasta gruplarına ait PFS karşılaştırmaları.

| PFS (ay) | 2 yıllık % | 5 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|-------------------------------|------------|------------|--------------------|-------|
| Genel | 10,5 | - | 4,6 (3,39-5,80) | |
| Cinsiyet | | | | |
| Erkek | 12,0 | - | 4,9 (2,5-7,2) | 0,229 |
| Kadın | - | - | 4,5 (1,5-7,5) | |
| Operasyon durumu | | | | |
| Evet | 13,8 | - | 4,6 (3,4-5,8)) | 0,630 |
| Hayır | - | - | 6,1 (0,3-12) | |
| RT öyküsü | | | | |
| Evet | 9,4 | - | 4,6 (3,4-5,8) | 0,667 |
| Hayır | - | - | 4,1 (1,0-7,2) | |
| KT öyküsü | | | | |
| Evet | 7,1 | - | 4,6 (3,3-5,9) | 0,606 |
| Hayır | 20,0 | - | 4,1 (3,0-5,2) | |
| ECOG PS | | | | |
| 0 | 7,1 | - | 4,1 (3,2-5,0) | 0,517 |
| 1 | 12,5 | - | 4,7 (2,2-7,2) | |
| Sigara | | | | |
| Yok | - | - | 3,83 (-) | 0,234 |
| Var | 40,9 | - | 9,03 (7,79-10,27) | |
| Bırakmış | 31,3 | - | 19,36 (0,00-39,27) | |
| Alkol | | | | |
| Yok | 20,0 | - | 5,0 (1,0-9,0) | 0,601 |
| Var | 8,0 | - | 4,1 (2,4-5,8) | |
| Komorbid hastalık | | | | |
| Yok | 16,7 | - | 4,5 (3,3-5,7) | 0,404 |
| Var | 5,0 | - | 4,5 (2,4-6,8) | |
| Diferansiyasyon | | | | |
| İyi | - | - | 4,0 (3,6-4,4) | 0,552 |
| Orta | 20,0 | - | 4,6 (2,4-6,8) | |
| Kötü | 18,2 | - | 7,1 (2,0-12,3) | |
| Nüks/metastatik durumu | | | | |
| Nüks metastatik | 12,0 | - | 4,6 (3,5-5,7) | 0,782 |
| Nüks unrezektabl | - | - | 5,0 (3,9-6,0) | |
| Tanıda metastatik | 12,5 | - | 4,1 (0,0-11,3) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı
*PFS: Progesyonsuz sağ kalım, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru

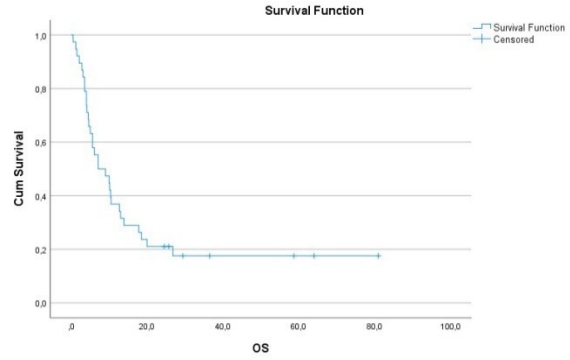
Tablo III'de görüldüğü gibi genel median OS 7,10 ay bulundu. 2 yıllık OS %21,1 iken 5 yıllık OS ise %17,5 idi. OS grafiği Şekil 2'de verilmiştir. Cinsiyet (p=0,786), operasyon durumu (p=0,167), RT öyküsü (p=0,983), kemoterapi öyküsü (0,899), lokalizasyon

(p=0,272), ECOG PS (p=0,891), alkol (p=0,333), komorbid hastalık (p=0,797), diferansiyasyon (p=0,327) ve nüks/metastatik durumu (p=0,595) gruplarına göre median OS (ay) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo III. Hastalara ait OS karşılaştırmaları.

| OS (ay) | 2 yıllık % | 5 yıllık % | Median (%95 CI) | p |
|-------------------------------|------------|------------|--------------------|-------|
| Genel | 21,1 | 17,5 | 7,10 (1,16-13,04) | |
| Cinsiyet | | | | |
| Erkek | 21,1 | - | 9 (4,5-13,5) | 0,786 |
| Kadın | 20 | - | 4,6 (4,4-4,8) | |
| Operasyon durumu | | | | |
| Evet | 27,6 | 23,0 | 9,0 (1,0- 17) | 0,167 |
| Hayır | - | - | 7,1 (4,2-10) | |
| RT öyküsü | | | | |
| Evet | 21,9 | 18,2 | 7,10 (1,0-13,2) | 0,983 |
| Hayır | 16,7 | - | 6,1 (0,34-11,9) | |
| KT öyküsü | | | | |
| Evet | 21,4 | - | 9,0 (3,2-14,8) | 0,899 |
| Hayır | 20,0 | - | 6,1 (3,8-8,5) | |
| Lokalizasyon | | | | |
| Orafarinks | - | - | 4,13 (0,00-15,73) | 0,272 |
| Hipofarinks | - | - | 5,00 (-) | |
| Oral kavite | 15,3 | - | 4,00 (1,77-6,22) | |
| Larinks | 26,1 | 20,9 | 10,10 (7,85-12,34) | |
| Bilinmiyor | 50,0 | - | 5,60 (-) | |
| ECOG PS | | | | |
| 0 | 21,4 | 21,4 | 5,63 (0,00-15,7) | 0,891 |
| 1 | 20,8 | 13,9 | 7,10 (1,9-12,30) | |
| Sigara | | | | |
| Yok | - | - | 4,13 (-) | 0,529 |
| Var | 18,5 | 18,5 | 7,06 (4,57-9,55) | |
| Bırakmış | 42,9 | 21,4 | 9,03 (0,00-21,95) | |
| Alkol | | | | |
| Yok | 40,0 | 40,0 | 10,00 (0,00-22,4) | 0,333 |
| Var | 25,0 | 16,7 | 4,5 (0,9-8,0) | |
| Komorbid hastalık | | | | |
| Yok | 22,2 | - | 7,10 (0,00-15,2) | 0,797 |
| Var | 20,0 | 20,0 | 7,10 (0,00-14,6) | |
| Diferansiyasyon | | | | |
| İyi | - | - | 4,5 (3,6-5,4) | 0,327 |
| Orta | 20,0 | - | 5,00 (0,00-13,5) | |
| Kötü | 45,5 | 30,3 | 7,1 (0,00-25,8) | |
| Nüks/metastatik durumu | | | | |
| Nüks metastatik | 28 | | 7,1 (4,7-9,5) | 0,595 |
| Nüks unrezektabl | - | - | 5,00 (4,0-6,0) | |
| Tarıda metastatik | 12,5 | - | 10,4 (8,3-12,5) | |

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı
*OS: Genel sağ kalım, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans skoru



Şekil 2.
OS grafiği

Tablo IV ve V'te görüldüğü gibi Akciğer-mediasten metastaz gruplarına göre ve Kemik-vertebra metastaz gruplarına göre değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Benzer şekilde Tablo VI'da görüldüğü gibi tüm metastaz gruplarına göre değerlendirildiğinde değişkenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo IV. Akciğer-Mediasten metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

| Değişkenler | Akciğer-mediasten metastaz | | p |
|-------------------------------|----------------------------|-----------|-------|
| | Yok | Var | |
| Lokalizasyon, n (%) | | | |
| Orafarinks | 0 (0,0) | 3 (9,7) | 0,229 |
| Hipofarinks | 0 (0,0) | 1 (3,2) | |
| Oral kavite | 0 (0,0) | 5 (16,1) | |
| Larinks | 1 (50,0) | 21 (67,7) | |
| Bilinmiyor | 1 (50,0) | 1 (3,2) | |
| Sigara, n (%) | | | |
| Yok | 0 (0,0) | 1 (3,4) | 0,456 |
| Var | 1 (50,0) | 22 (75,9) | |
| Bırakmış | 1 (50,0) | 6 (20,7) | |
| Alkol, n (%) | | | |
| Yok | - | 7 (38,9) | - |
| Var | - | 11 (61,1) | |
| Diferansiyasyon, n (%) | | | |
| İyi | 0 (0,0) | 4 (19,0) | 0,652 |
| Orta | 0 (0,0) | 8 (38,1) | |
| Kötü | 2 (100,0) | 9 (42,9) | |

Fisher's Exact test

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

Tablo V. Kemik-Vertebra metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

| Değişkenler | Kemik-Vertebra metastaz | | p |
|------------------------------|-------------------------|----------|-------|
| | Yok | Var | |
| Lokalizasyon, n (%) | | | |
| Orafarinks | 2 (8,0) | 1 (12,5) | 0,106 |
| Hipofarinks | 1 (4,0) | 0 (0,0) | |
| Oral kavite | 2 (8,0) | 3 (37,5) | |
| Larinks | 19 (76,0) | 3 (37,5) | |
| Bilinmiyor | 1 (4,0) | 1 (12,5) | |
| Sigara, n (%) | | | |
| Yok | 0 (0,0) | 1 (12,5) | 0,364 |
| Var | 17 (73,9) | 6 (75,0) | |
| Bırakmış | 6 (26,1) | 1 (12,5) | |
| Alkol, n (%) | | | |
| Yok | 5 (35,7) | 2 (50,0) | 1,000 |
| Var | 9 (64,3) | 2 (50,0) | |
| Diferansiasyon, n (%) | | | |
| İyi | 2 (12,4) | 2 (28,6) | 0,435 |
| Orta | 7 (43,8) | 1 (14,3) | |
| Kötü | 7 (43,8) | 4 (57,1) | |

Fisher's Exact test

Tablo VI. Metastaz gruplarına göre çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması.

| Değişkenler | Metastaz | | p |
|------------------------------|-----------|-----------|-------|
| | Yok | Var | |
| Lokalizasyon, n (%) | | | |
| Orafarinks | 1 (20,0) | 3 (9,1) | 0,103 |
| Hipofarinks | 1 (20,0) | 1 (3,0) | |
| Oral kavite | 2 (40,0) | 5 (15,2) | |
| Larinks | 1 (20,0) | 22 (66,7) | |
| Bilinmiyor | 0 (0,0) | 1 (6,1) | |
| Sigara, n (%) | | | |
| Yok | 0 (0,0) | 1 (3,2) | 0,609 |
| Var | 4 (100,0) | 23 (74,2) | |
| Bırakmış | 0 (0,0) | 7 (22,6) | |
| Alkol, n (%) | | | |
| Yok | 3 (75,0) | 7 (38,9) | 0,293 |
| Var | 1 (25,0) | 11 (61,1) | |
| Diferansiasyon, n (%) | | | |
| İyi | 1 (33,3) | 4 (17,4) | 0,281 |
| Orta | 2 (66,7) | 8 (34,8) | |
| Kötü | 0 (0,0) | 11 (47,8) | |

Fisher's Exact test

Diferansiasyon gruplarına göre hastalar gruplandırıldığında; sigara paket/yıl kullanımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu Tablo VII'de belirtilmiştir (p=0,520).

Tablo VII. Diferansiasyon gruplarına göre sigara kullanımının karşılaştırılması.

| Değişkenler | Diferansiasyon | | | p |
|--------------------|----------------|-------------|--------------|-------|
| | İyi N=2 | Orta N=9 | Kötü N=10 | |
| Sigara (paket/yıl) | 19 (8-30) | 35 (5-60) | 27,5 (10-80) | 0,520 |
| Median (min-max) | | | | |

Kruskall Wallis test

Tartışma ve Sonuç

EXTREME çalışması 2008 yılında yayınlanmış; metastatik- nüks rezeke edilemeyen BBSHK tedavisinde platin bazlı tedaviye setüksimab tedavisinin eklenmesinin sağ kalım katkısını inceleyen öncü çalışmalardan⁸. Bu çalışmanın sonucuna göre platin içeren kemoterapi kombinasyonuna setüksimab eklenmesi PFS'ı 3,3 aydan 5,6 aya; OS'ı 7,4 aydan 10,1 aya taşımıştı. Bizim çalışmamızda ise PFS 4,6 ay ve OS 7,1 aydı. EXTREME çalışması hasta özelliklerine bakıldığında; setüksimab alan 222 hastanın %58'i iyi-orta diferansiye iken, %21'i kötü diferansiye grupta idi. Bizim çalışmamızda ise yaklaşık %39 hasta iyi-orta diferansiye; yaklaşık %29'u ise kötü diferansiye idi. Diferansiasyon derecesi belirlenemeyenler ise sırasıyla %28 ve %31 idi. Avrupa' da baş boyun kanserleri insidansının larinks kanseri için 4,6/100000; oral kavite için 3,5/100000; orofarinks için 3,3/100000 ve hipofarinks için 1,3/100000 olduğu bilinmektedir. Bu hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının ise sırasıyla %65, %49, %41 ve %25 olduğu bilinmektedir¹⁰. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun primeri larinks yerleşimli idi. EXTREME çalışmasında hastaların %36'sı orofarinks kanseri iken, %27 si larinks kanseri idi. Bizim çalışmamızda hastaların %10'u orofarinks kanseri iken, %60'ı ise larinks kanseri idi. Bununla beraber hastaların %87'si metastatik; %13'ü lokal yerleşimli idi. EXTREME çalışmasında ise hastaların %53'ü lokal nüks hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca EXTREME çalışmasında daha önce kemoterapi alan hasta oranı yaklaşık %41 iken; çalışmamızda bu oran %73 idi. Sonuç olarak tek merkez deneyimimizde EXTREME çalışmasına göre daha düşük PFS ve OS süreleri elde etmemizin sebebi; çalışmamızda çok daha yüksek oranda metastatik hasta olması, daha fazla oranda kötü diferansiye grup içermesi ve hastaların çoğunluğunun daha önce kemoterapi almış olması olabilir. Bununla beraber çalışmamızda da larinks yerleşimli kanserler yüksek orandaydı. Larinks yerleşimli kanserlerin diğer baş boyun kanserlerine göre daha iyi prognozlu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁰. Tek merkez deneyimi ve kısıtlı sayıda hasta olması nedeniyle de bu konuda kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Kötü performans skoru, kilo kaybı, önceden RT öyküsü olması, aktif sigara içiciliği, önemli komorbid hastalıkların kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. 399 rekürren ya da metastatik baş boyun kanseri hastasının prognoz açısından değerlendirildiği bir çalışmada; iyi –orta diferansiasyon, oral kavite ve hipofarinks yerleşimli hastalık kötü prognoz açısından bağımsız risk faktörü kabul edilmiş¹¹. Ayrıca sigara ve alkol kullanımının; hipoksi, p53 mutasyonu, radyoterapi etkinliğinin azalması gibi mekanizmalarla prognozu kötü yönde etkilediği de bilinmektedir¹². Çalışmamızda bu değişkenler sağkalımı etkilememiştir.

Çalışmamızda PFS ve OS değerlendirmelerinde; cinsiyet, tümör yerleşim yeri, daha önceki tedavi durumları, ECOG PS, diferansiasyon, alkol-sigara kullanımları, metastatik olup olmama durumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Akciğer ve/veya mediasten metastazı, kemik metastazı ya da herhangi bir metastazı olan/olmayan hastalar arasında tümör yerleşim yeri, diferansiasyon, sigara-alkol kullanımı açısından fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sigara kullanmadığı bilinen yalnızca bir hasta olduğu için bu konuda kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Baş boyun kanserlerinde sigaranın da etyolojide önemli rol aldığı bilinmekle beraber çalışmamızda sigara paket-yıl kullanım miktarı ile hastalığın diferansiasyonu ile ilgili bir değişiklik saptanmadı. Aktif sigara içiciliğinin prognozu kötüleştirdiğini ve ölüm riskini %30 artırdığını savunan çalışmalar vardır¹³.

Sonuç olarak; kendi kliniğimizde takip ettiğimiz rekürren rezeke edilemeyen ya da metastatik baş boyun kanseri hastalarında sağ kalım değerlendirmelerini ve klinik özelliklerini inceledik. Median genel sağ kalım süresinin 7,1 ay olduğunu saptadık. Ancak çalışmamızda metastatik hasta oranı oldukça yüksekti ve hastaların çoğu daha önce kemoterapi almıştı. Sağ kalım süresinin benzer çalışmalara kıyasla daha kısa olmasının ön planda bu durumlara bağlı olabileceğini düşündük. Bunun yanı sıra hastaların OS- PFS süreleri, metastaz olma durumu, metastaz yeri gibi özellikleri ile klinik-patolojik özellikleri arasında bir ilişki saptamadık.

Günümüzde metastatik baş-boyun kanseri hastalarında öncelikli tedavi önerisi kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonu olsa da; halen birçok hastanın tedavisinde diğer seçim olan setüksimab ve platin içeren kemoterapi kombinasyonu kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde; hasta özellikleri, hastalık prognozu, tedavi uygulanabilirliği gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmaktadır. Ancak yine de her hastada tedaviye aynı yanıtı alamayabiliriz. Prognostik faktörler her hastada aynı ölçüde belirleyici olmayabilir. Bu çalışmada biz de; tedavi yanıtını her hasta için bireysel olarak incelemenin gerekliliğini ve

standart tedavi yanıtını beklerken hastaya ait tüm faktörleri değerlendirmenin önemini bir kez daha görmüş olduk.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu

Onay Tarihi: 19.09.2023

Karar No: 2023-17/69

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazımında verdiği teknik destek için Mürsel SALI'ye teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Johnson DE, Burtneş B, Leemans CR, et al: Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 6:92, 2020
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al (eds): Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). Lyon, France, 2018
- Sacco, A., Cohen, E., 2015. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 33 (29), 3305–3313.
- Brockstein, B., Vokes, E., 2020. Treatment of Metastatic and Recurrent Head and Neck Cancer. In: UpToDate [database on the internet]. [cited February 2020]. Available from: UpToDate, Altham (MA). <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer#H1>.
- Chung CH, Ely K, McGavran L, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. J Clin Oncol 2006;24:4170-6.
- Kimura H, Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Tamura T, Nishio K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. Cancer Sci 2007;98:1275-80.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. Cancer Res 1993;53:4637-42.
- Rivera, F., García-Castaño, A., Vega, N., Vega-Villegas, M. E., & Gutiérrez-Sanz, L. (2009). Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert review of anticancer therapy, 9(10), 1421-1428.
- Burtneş B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394(10212):1915-1928.
- Gatta, G., Capocaccia, R., Botta, L., Mallone, S., De Angelis, R., Ardanaz, E., ... & Benhamou, E. (2017). Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. The Lancet Oncology, 18(8), 1022-1039.
- Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. Cancer 2004; 101:2222.
- Fortin, A., Wang, C. S., & Vigneault, É. (2009). Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and

Baş-Boyun Kanserlerinde Setüksimab

neck. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 74(4), 1062-1069.

13. Eichler, M., Keszte, J., Meyer, A., Danker, H., Guntinas-Lichius, O., Oeken, J., ... & Singer, S. (2016). Tobacco and alcohol consumption after total laryngectomy and survival: A German multicenter prospective cohort study. Head & neck, 38(9), 1324-1329.

Romatoid Artrit Bilgi Düzeyi Anketi Türkçe Versiyonunun (RAKE-T) Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Metodolojik Bir Çalışma*

Seda PEHLİVAN¹, Öznur ERBAY DALLI¹, Zeynep YILMAZ BOZKURT²,
Arzu CEYHAN³, Yavuz PEHLİVAN⁴

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

² Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Kırşehir, Türkiye.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Yüksek Lisans Programı, Bursa, Türkiye.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Romatoid artritli (RA) hastaların eğitim ihtiyaçlarını karşılamak için bilgi düzeylerini belirlemek önemlidir. Ancak, RA hastalarının bilgisini değerlendirmek için tasarlanmış güncel bir Türkçe anket bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Romatoid Artrit Bilgi Düzeyi Anketi'ni (RAKE-T) Türkçeye çevirmek ve psikometrik özelliklerini değerlendirmektir. Bu metodolojik çalışma, Şubat 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin romatoloji polikliniğine başvuran ve RA tanısı alan 233 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Ölçeğin psikometrik özellikleri dil geçerliliği, kapsam geçerliliği, madde geçerliliği (güçlük ve ayırt edicilik indeksi), bilinen grup geçerliliği, test-tekrar test ve iç tutarlılık güvenilirliği ile incelendi. RAKE-T için kapsam geçerlilik indeksi 0.80-1.00 arasında saptandı. Anketin toplam puanı ile alt alanları arasında 0.23 ile 0.83 arasında değişen anlamlı bir korelasyon vardı. Anketin madde analizine göre, madde güçlüğü 0.25-0.86 ve ayırt edicilik indeksi 0.27-0.70 arasında değişti. Bilinen grup geçerliliği kapsamında, bilgi düzeyi puanları eğitim düzeyi düşük, hastalık süresi beş yıldan az olan ve hastalığı hakkında eğitim almayan hasta gruplarında anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Anketin iç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenilirliği sırasıyla 0.89 ve 0.82 olarak saptandı. Sağlık çalışanları RA hastalarının bilgi düzeyini değerlendirmek, bilgi eksikliğinin yüksek olduğu alanlara göre bir eğitim planı tasarlamak ve eğitimden sonra etkinliğini değerlendirmek için RAKE-T'yi kullanabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit. Bilgi. Geçerlilik. Güvenilirlik.

Assessment of the Psychometric Properties of the Turkish Version of the Rheumatoid Arthritis Knowledge Questionnaire (RAKE-T): A Methodological Study

ABSTRACT

It is important to determine knowledge of patients with rheumatoid arthritis (RA) to meet their educational needs. However, there is no updated Turkish questionnaire designed to assess patient knowledge in RA. The aim of the study was to translate the Rheumatoid Arthritis Knowledge Questionnaire (RAKE) into Turkish and assess its psychometric properties. This methodological study was conducted on 233 patients diagnosed with RA who were admitted to the rheumatology outpatient clinic of a university hospital between February 2023 and September 2023. Language validity, content validity, item validity (difficulty and discrimination index), known group validity, test-retest and internal consistency reliability examined the psychometric properties of the scale. The content validity index for RAKE-T was between 0.80-1.00. There was a significant correlation between the total score of the questionnaire and its sub-domains ranging from 0.23 to 0.83. According to the questionnaire's item analysis, the item difficulty ranged from 0.25-0.86 and the discrimination index ranged from 0.27-0.70. Within the known group validity, the knowledge scores were significantly lower in the patient groups with low education, disease duration of less than five years, and patients who did not receive education about their disease ($p<0.05$). The internal consistency and test-retest reliability of the questionnaire were 0.89 and 0.82, respectively. Healthcare professionals can use RAKE-T to assess the level of knowledge of RA patients, design a training plan based on the areas where knowledge deficits are high, and assess the effectiveness of training by using the questionnaire after training.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Knowledge. Validity. Reliability.

Geliş Tarihi: 31.Ekim.2024

Kabul Tarihi: 05.Aralık.2024

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

• 20. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi, 14. Uludağ İç Hastalıkları Hemşireliği Kongresi'nde (02-04 Mart 2020, Bursa) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Seda PEHLİVAN: 0000-0002-1670-0672
Öznur ERBAY DALLI: 0000-0003-2282-0846
Zeynep YILMAZ BOZKURT: 0000-0003-3612-3232
Arzu CEYHAN: 0009-0009-9762-2503
Yavuz Pehlivan: 0000-0002-1201-8836

Romatoid artrit (RA), sinovyumun enflamasyonu ile başlayan ve ağrı, ödem, sertlik ve eklem fonksiyon kaybına yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır.^{1,2} Dünya genelinde genel popülasyonda görülme oranı yaklaşık %1 iken, yaşlılarda bu oran yaklaşık %3'tür. Kadınların hastalığa yakalanma olasılığının erkeklerden üç kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{1,3} Akut alevlenmeler ve eklem ağrısı ile karakterize olan RA, hareketliliğin azalmasına ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememeye yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.⁴ RA'nın tedavi yönetimi, enflamasyonun kontrolünün yanı sıra eşlik eden komorbiditelerin dikkatli bir şekilde izlenmesini ve yönetilmesini içermektedir. Erken tanı, uygun terapötik müdahaleler, bireyselleştirilmiş tedavi planları ve alevlenmeler için zamanında müdahale, morbiditeyi azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir.⁵

Uluslararası kılavuzlar, hastanın hekimi, hemşiresi ve kendisinin, hastanın değerleri, tercihleri ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak RA için tedavi kararlarını birlikte vermelerini önermektedir.⁶ Hastanın karar verme sürecine aktif katılımını sağlamak için öncelikle hastalık ve tedavi süreçleri hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir. Hasta eğitimi, hastaların ve ailelerinin durumlarını yönetmek için ihtiyaç duydukları becerileri edinmelerini sağlayarak bu sürece katkıda bulunmaktadır.^{7,8} RA hastalarında ilaç tedavilerine uyumsuzluk oranlarının %30-80 arasında değiştiği bildirilmektedir.⁹ Uyumsuzluk, uygunsuz tedavi geçişlerine ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilecek daha yüksek hastalık aktivitesine yol açmaktadır. Bu nedenle hasta eğitimi, tedavi kararı aşamasından başlayarak ilaç uyumunu da içermelidir.⁹ Bununla birlikte, RA gibi çok boyutlu etkileri olan kronik hastalıklarla yaşayan bireyler için bakımın önemli bir yönü, hastalığı anlama ve fiziksel ve psikolojik etkileriyle başa çıkma becerisidir. Bu, ilaç tedavisinin ötesine geçmekte ve bakımın temel bir bileşeni olan öz yönetim becerisini gerektirmektedir. Etkili bir öz yönetim sağlamak için, sağlık profesyonelleri tarafından yeterli rehberlik ve eğitim verilmesi şarttır.¹⁰ Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), inflamatuvar artritli olan bireylerin öz bakım ve baş etme becerilerini geliştirebilmeleri için hasta eğitiminin standart bakımın ayrılmaz bir parçası olarak sağlanması gerektiğini vurgulamaktadır.^{6,8} Hastalıkla ilgili eğitim, RA hastalarında öz yeterlilik ve sağlık davranışlarının gelişmesine katkıda bulunur, hastalık farkındalığını artırır ve böylece aktif hastalık yönetimini teşvik eder.^{11,12}

Literatürde RA'lı hastaların bilgi düzeyini değerlendiren çeşitli araçlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu araçlar hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) ortaya

çıkmasından önce geliştirilmiştir ve içerikleri öncelikle hastalık bilgisine odaklandığı için RA yönetimi ve hastalarının mevcut ihtiyaçlarını karşılamamaktadır.^{13,14} Diğer araçlar, özellikle metotreksat ve biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) gibi farmasötik tedaviler hakkındaki bilgileri dikkate aldıkları için hastalıkla ilgili bilginin genel olarak değerlendirilmesine izin vermemektedir.¹⁵⁻¹⁷ Bu eksikliklerin farkında olan Rodère ve arkadaşları (2022), hem RA tedavisi hem de genel hastalık bilgisini içeren bir bilgi değerlendirme aracı olan Romatoid Artrit Bilgi Anketi'ni (RAKE) geliştirmiştir.¹² Türk RA popülasyonu arasında da bilgi düzeyini değerlendirmek için güncel araçlara ihtiyaç vardır. Bu doğrultuda bu çalışmanın amacı, RA hastalarında hastalık bilgisinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere RAKE Türkçe versiyonunu oluşturmak (RAKE-T) ve psikometrik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Dizaynı, Yeri ve Örneklemi

Bu metodolojik çalışma Şubat 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin romatoloji polikliniğine başvuran RA hastaları ile yürütülmüştür. Çalışmanın dahil edilme kriterleri; (a) 18 yaş ve üzeri olmak, (b) çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, (c) en az 6 aydır RA tanısı almış olmak ve (d) biyolojik tedavi almak (anket biyolojik tedavilerle ilgili sorular içerdiğinden) olarak belirlenmiştir. Türkçe okuma veya anlama sorunu olan, görme veya işitme sorunu olan ve psikiyatrik hastalık tanısı olan hastalar örneklem dışında bırakılmıştır.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü belirlenirken, uyarılma çalışmaları için belirlenen kriterler dahilinde araştırma örnekleminin ölçme aracındaki madde sayısının en az beş katı olması gerektiği göz önünde bulundurulmuştur.¹⁸ Anketin madde sayısının 45 olması üzerine minimum örneklem büyüklüğü 225 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Çalışmanın veri toplama süreci iki araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan Hasta Özellikleri Formu ve RAKE-T anketlerini doldurmaları istenmiştir.

Hasta Özellikleri Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form, hastaların sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, vb.) ve sağlık/hastalık durumu özelliklerine (komorbidite varlığı, tanı süresi, RA tedavisi vb.) yönelik sorular içermektedir.

Romatoid Artrit Bilgi Anketi Türkçe Versiyonu

RAKE-T: Bu anket Rodère ve arkadaşları (2022) tarafından RA hastalarının bilgi düzeyini değerlendirmek için geliştirilmiştir.¹² Anket, hastalık bilgisi (10 madde), farmakolojik tedaviler (14 madde), nonfarmakolojik tedaviler (7 madde), komorbidite (1 madde), öz bakım (5 madde) ve uyum becerileri (8 madde) dahil olmak üzere RA ile ilgili toplam 45 madde içermektedir. Ankette yer alan maddeler “Doğru” (1 puan), “Yanlış” (0 puan), “Bilmiyorum” (0 puan) olarak değerlendirilmekte olup, yanlış ifadeler ters olarak puanlanmaktadır. Anketin iç tutarlılığı ve tekrarlanabilirliği sırasıyla 0.90 ve 0.86 olarak bildirilmiştir.¹²

RAKE-T'nin Geçerlilik ve Güvenilirlik Aşamaları

Anketin Türkçeye uyarlanması sırasında, dil eşdeğerliğini sağlamak için ileri ve geri çeviri yöntemi kullanılmıştır.¹⁹ Bu bağlamda, anketi İngilizceden Türkçeye çevirmek için bir uzman paneli oluşturulmuştur. Uzmanların her iki dile de hâkim olmalarının yanı sıra romatoloji alanında klinik deneyime sahip olmaları ve ölçek uyarlama/geliştirme aşamalarına aşina olmaları beklenmiştir. Bu kriterleri karşılayan üç deneyimli romatolog ve iki akademisyen hemşire anketi Türkçeye çevirmiştir. Araştırmacılar uzman panel çevirilerini gözden geçirmiş ve orijinal anketteki maddelerin anlamını en iyi ifade eden cümleleri seçerek tek bir Türkçe form oluşturmuştur. Bu Türkçe form, ölçeğe aşina olmayan iki dil uzmanı tarafından Türkçeden İngilizceye geri çevrilmiştir. Anketin geri çevrilmiş versiyonunun orijinali ile uyumlu olduğu ve anlamsal eşdeğerlik sağlandığı görülmüştür.

RAKE-T'nin kapsam geçerliliğini değerlendirmek için dil geçerliliği uzman panelinden bağımsız ancak aynı kriterlere sahip 10 farklı uzmanın (beş hemşirelik öğretim üyesi ve beş uzman romatolog hekim) görüşleri alınmıştır. Davis tekniği derecelendirme ölçütlerine göre (“1-Madde uygundur”, “2-Madde hafifçe gözden geçirilmelidir”, “3-Madde ciddi olarak gözden geçirilmelidir” ve “4-Madde uygun değildir”) bir uzman görüş formu hazırlanarak uzmanların e-posta adreslerine gönderilmiştir.²⁰ İki hafta içinde uzmanlardan orijinal form ile Türkçe versiyon arasındaki uyum düzeyini ve maddelerin anlaşılabilirliğini belirtilen ölçütlere göre derecelendirmeleri istenmiştir. Bir maddeyi “(1) ve (2)” ile derecelendiren uzman sayısı toplam uzman sayısına bölünerek o maddenin kapsam geçerlilik indeksi (KGİ) hesaplanmış ve 0.80 değeri KGİ için ölçüt olarak kabul edilmiştir.²⁰

Anket maddeleri dikotom (1,0) olarak puanlandığı için geçerlilik aşamasında madde güçlükleri ve ayırt edicilik indeksleri analiz edilmiştir. Madde güçlük indeksi bir soruyu doğru yanıtlayan katılımcıların oranı olarak hesaplanmaktadır.²¹ Maddeler güçlük düzeyleri 0.90-1.00 arasında ise çok kolay, 0.71-0.89

arasında ise kolay, 0.31-0.70 (ideal) arasında ise orta, 0.21-0.30 arasında ise zor ve 0.20-0.00 arasında ise çok zor olarak sınıflandırılmaktadır.^{21,22} Ayırt edicilik indeksi, en yüksek puanlı %27'lik gruptaki doğru yanıt yüzdesinin en düşük puanlı %27'lik gruptaki doğru yanıt yüzdesinden çıkarılması ve yüksek gruptaki birey sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Elde edilen değer -1 ile 1 arasında değişmektedir. Puan 1'e ne kadar yakınsa, madde iki grup arasında o kadar iyi ayırım yapılabiliyor demektir. İdeal olarak, iyi bir ayırım yapabilmek için maddelerin 0.25 veya daha yüksek bir değere sahip olması gerekmektedir.²² Bilinen grup geçerliliği, bir ölçüm aracının farklı gruplar arasında ayırım yapabileceğini değerlendiren bir yapı geçerliliği yöntemidir. Eğer bir ölçüm aracı bağımsız gruplar arasında etkili bir ayırım yapılabiliyorsa, gruplar arasındaki anket sonuçlarında önemli farklılıklar ortaya koymalıdır.²³ Bu çalışmadaki ölçüm aracının RA ile ilgili genel bilgi düzeyini ölçtüğü göz önünde bulundurularak, bilinen grup geçerliliği için gruplar örneklemeden rastgele seçilen 50 hasta için şu şekilde belirlenmiştir: eğitim düzeyi (lise öncesi - lise ve üstü), hastalık süresi (≥ 5 yıl - < 5 yıl) ve hastalıkla ilgili eğitim durumu (eğitim almış - eğitim almamış).

Anketin kararlılığı ve tekrarlanabilirliği test-tekrar test yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tekrarlanabilirlik, farklı zamanlarda ölçüldüğünde sonuçların ne ölçüde karşılaştırılabilir olduğunu ifade eder ve tekrarlanan ölçümlerin tutarlılığına ilişkin bir tahmin sağlar.²³ Bu anlamda dokuz RA hastası RAKE-T'nin test-tekrar test aşamasına dahil edilmiş ve anket bu katılımcılara iki hafta sonra tekrar uygulanmıştır. Bu katılımcılar genel örneklem dışında tutulmuştur. Son olarak, anketin iç tutarlılığı değerlendirilmiştir. Anket dikotom verilerden oluştuğu için Cronbach alfa değerine eşdeğer olan Kuder-Richardson-20 (KR-20) testi kullanılmıştır.²⁴

Araştırma Verilerinin Analizi

Araştırmanın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 28.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Anket maddelerinin sonuçları ikili değişkenler olarak kodlanmıştır (1: doğru, 0: yanlış). Her katılımcı için toplam puan, doğru cevap sayısına göre belirlenmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık/basıklık değerleri kullanılarak test edilmiştir. Katılımcı özelliklerini ve sonuç değişkenlerini özetlemek için uygun tanımlayıcı istatistikler kullanılmış, sürekli veriler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Anketin geneli ve alt alanları arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Korelasyon katsayıları çok düşük (< 0.20), düşük (0.20-0.40), orta (0.40-0.70), yüksek (0.70-0.90) veya çok güçlü (0.90-1.00) olarak kategorize edilmiştir.²⁵ Bilinen grup

geçerliliği için belirlenen gruplar arasındaki bilgi puanlarını karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. İç tutarlılık için KR-20 analizi kullanılmış ve kabul edilebilir minimum güvenilirlik katsayısı 0.70 olarak belirlenmiştir.²⁶ Test-tekrar test güvenilirliğini değerlendirmek için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılmış ve yeterli güvenilirlik için ICC değerinin ≥ 0.70 olması beklenmiştir.²⁷ İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütülmüştür. Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2023-3/29). Veri toplanmadan önce her katılımcı çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılım için yazılı onamları alınmıştır. Katılımcılar ayrıca, aldıkları tedavi veya hizmetleri etkilemeden istedikleri zaman çalışmadan çekilme hakları konusunda bilgilendirilmiştir. Anketi uyarlamak için Dr. Catherine Beauvais'den (irtibat yazarı) e-posta yoluyla izin alınmıştır.

Bulgular

Örneklem Özellikleri

Çalışmaya toplam 233 RA hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53.81 ± 13.63 yıl, yarısından fazlası kadın (%78,1), %41.6'sı lise ve üzeri eğitime sahip ve çoğunluğu evliydi (%77.3) (Tablo I). Hastaların %51.5'inde eşlik eden hastalık mevcuttu ve ortalama hastalık süresi 13.79 ± 8.48 yıldır. Hastalar bDMARD tedavisinin yanı sıra non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (%37.8), glukokortikoidler (%74.2) ve konvansiyonel DMARD'lar (%91.0) kullandıklarını bildirmişlerdir. Hastaların ortalama Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) skorları sırasıyla 2.24 ± 1.22 ve 0.18 ± 0.25 olarak saptanmıştır. Hastaların %79.8'i hastalıkları hakkında bilgi aldıklarını bildirmiştir.

Anketin Psikometrik Özellikleri

Geçerlilik

Anketin kapsam geçerliliğine ilişkin uzman görüşlerine göre, anket maddelerinin KGİ puanları 0.80-1.00 arasında saptanmıştır. Tablo II'ye göre, RAKE-T alanları ile toplam puan arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (en düşük korelasyon 0.230 ile komorbidite alanında, en yüksek korelasyon ise 0.836 ile farmakolojik tedaviler alanında).

Tablo I. Örneklem özellikleri (n=233).

| Özellikler | n (%) / Ort±SS |
|---------------------------------------|----------------|
| Yaş (yıl) | 53.81±13.63 |
| Cinsiyet, kadın | 182 (78.1) |
| Eğitim düzeyi, lise ve üstü | 97 (41.6) |
| Medeni durum, evli | 180 (77.3) |
| Komorbiditeler, evet | 120 (51.5) |
| Hastalık süresi (yıl) | 13.79±8.48 |
| bDMARD'lar ile kombine mevcut tedavi* | |
| NSAİİ | 88 (37.8) |
| Glukokortikoidler | 173 (74.2) |
| Konvansiyonel DMARD | 212 (91.0) |
| DAS-28 CRP (0-9.4 puan) | 2.24±1.22 |
| HAQ (0-24 puan) | 0.18±0.25 |
| Hastalık eğitim alma, evet | 186 (79.8) |

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar; DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; DAS-28 CRP: Hastalık Aktivite Skoru C Reaktif Protein; HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi. *birden fazla cevap.

Tablo II. RAKE-T toplam puanı ve alt alanları arasındaki korelasyon.

| RAKE alanları | HB | FT | NFT | KO | ÖB | UB | Toplam puan |
|---------------|--------|---------|--------|---------|---------|---------|-------------|
| HB | | 0.472* | 0.403* | 0.085 | 0.323* | 0.451* | 0.694* |
| FT | 0.472* | | 0.298* | 0.158** | 0.491* | 0.630* | 0.836* |
| NFT | 0.403* | 0.298* | | 0.095 | 0.242* | 0.245* | 0.557* |
| KO | 0.085 | 0.158** | 0.095 | | 0.149** | 0.154** | 0.230* |
| ÖB | 0.323* | 0.491* | 0.242* | 0.149** | | 0.529* | 0.645* |
| UB | 0.451* | 0.630* | 0.245* | 0.154** | 0.529* | | 0.780* |

HB: Hastalık bilgisi; FT: Farmakolojik tedaviler, NPT: Non-farmakolojik tedaviler; KO: Komorbidite; ÖB: Öz bakım; UB: Uyum becerileri.

* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

Anketin madde analizlerine göre, 45 maddelik RAKE-T için madde güçlük değerlerinin 0.25-0.86 arasında değiştiği görülmüştür. Anketten en yüksek puan alan %27 (n=63) ile en düşük puan alan %27 (n=63) gruplarının madde puanları arasındaki farkı inceleyen ayırt edicilik indeksinin 0.27-0.70 arasında değiştiği saptanmıştır (Tablo III).

Bilinen grup geçerliliği kapsamında, yüksek eğitim düzeyli, ileri hastalık süreli ve hastalığına yönelik eğitimi alan grupların anket puanları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo IV).

Güvenilirlik

Tablo V'te gösterildiği üzere, test-tekrar test yöntemi kullanılarak yapılan ICC analizinde anketin geneli için güvenilirlik katsayısı 0.82 bulunmuştur. KR-20 analizine göre ise RAKE-T'nin iç tutarlılık değeri 0.89 saptanmıştır.

Romatoid Artrit Bilgi Anketi Türkçe Versiyonu

Tablo III. RAKE-T madde analiz sonuçları (güçlük ve ayırt edicilik indeksi).

| Alt alanlar | Soru | Madde güçlükleri (n=233) | Ayırt edicilik (n=126) | |
|-------------|------|--------------------------|------------------------|------|
| HB | S1 | 0.37 | 0.62 | |
| | S2 | 0.55 | 0.41 | |
| | S3 | 0.72 | 0.55 | |
| | S4 | 0.86 | 0.53 | |
| | S5 | 0.78 | 0.62 | |
| | S6 | 0.81 | 0.27 | |
| | S7 | 0.72 | 0.32 | |
| | S8 | 0.29 | 0.33 | |
| | S33 | 0.52 | 0.46 | |
| | S34 | 0.43 | 0.52 | |
| | FT | S9 | 0.85 | 0.37 |
| | | S10 | 0.62 | 0.35 |
| | | S11 | 0.61 | 0.66 |
| | | S12 | 0.54 | 0.54 |
| | | S13 | 0.65 | 0.51 |
| | | S14 | 0.26 | 0.45 |
| | | S15 | 0.27 | 0.31 |
| | | S16 | 0.27 | 0.43 |
| S17 | | 0.38 | 0.49 | |
| S18 | | 0.43 | 0.59 | |
| NFT | S19 | 0.68 | 0.70 | |
| | S35 | 0.32 | 0.45 | |
| | S36 | 0.68 | 0.51 | |
| | S37 | 0.25 | 0.44 | |
| | S20 | 0.37 | 0.40 | |
| | S21 | 0.60 | 0.42 | |
| | S22 | 0.55 | 0.47 | |
| | S23 | 0.70 | 0.62 | |
| | S24 | 0.69 | 0.60 | |
| | S38 | 0.64 | 0.43 | |
| KO | S39 | 0.36 | 0.40 | |
| | S25 | 0.67 | 0.32 | |
| | ÖB | S26 | 0.51 | 0.61 |
| | | S27 | 0.67 | 0.48 |
| UB | S28 | 0.69 | 0.35 | |
| | S40 | 0.76 | 0.32 | |
| | S41 | 0.34 | 0.30 | |
| | S29 | 0.56 | 0.47 | |
| | S30 | 0.65 | 0.51 | |
| | S31 | 0.43 | 0.45 | |
| | S32 | 0.56 | 0.39 | |
| | S42 | 0.78 | 0.42 | |
| S43 | 0.59 | 0.62 | | |
| S44 | 0.70 | 0.36 | | |
| S45 | 0.50 | 0.47 | | |

HB: Hastalık bilgisi; FT: Farmakolojik tedaviler, NPT: Non-farmakolojik tedaviler; KO: Komorbidite; ÖB: Öz bakım; UB: Uyum becerileri.

Tablo IV. RAKE-T için bilinen gruplar geçerliliği.

| Gruplar | n=50 | Ort±SS (max=45) | p değeri | |
|--------------------|-------------------|-----------------|------------|--------------|
| Eğitim düzeyi | Lise ve üzeri (Y) | 20 | 24.75±8.83 | 0.045 |
| | Liseden düşük (D) | 30 | 21.96±8.40 | |
| Hastalık süresi | ≥ 5 yıl (Y) | 15 | 24.20±8.98 | 0.026 |
| | < 5 yıl (D) | 35 | 21.46±7.52 | |
| Eğitim alma durumu | Evet (Y) | 12 | 24.94±8.63 | 0.032 |
| | Hayır (D) | 38 | 20.83±8.52 | |

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; (Y): teorik olarak daha yüksek bilgi düzeyine sahip olması beklenen grup; (D): teorik olarak daha düşük bilgi düzeyine sahip olması beklenen grup. Kalın vurgulanan p değerleri < 0.05.

Tablo V. RAKE-T için test-tekrar test güvenilirliği (2 hafta arayla, n=9), doğru cevap yüzdesi (n=233) ve iç tutarlılık güvenilirliği.

| Alanlar | Madde sayısı | Doğru cevap (%) | ICC | %95 GA |
|--------------------------------------------|--------------|-----------------|-------|-----------|
| 1: Hastalık bilgisi | 10 | 63.7 | 0.80* | 0.57-0.91 |
| 2: Farmakolojik tedaviler | 14 | 70.0 | 0.73* | 0.62-0.89 |
| 3: Non-farmakolojik tedaviler | 7 | 35.1 | 0.85* | 0.68-0.92 |
| 4: Komorbidite | 1 | 36.9 | 0.79* | 0.58-0.91 |
| 5: Öz bakım | 5 | 28.5 | 0.82* | 0.49-0.93 |
| 6: Uyum becerileri | 8 | 50.1 | 0.86* | 0.62-0.94 |
| Anket toplamı | 45 | 55.8 | 0.82* | 0.48-0.95 |
| Anket genel puan ortalaması, ort±SS | 25.12±8.48 | | | |
| İç tutarlılık | 0.89 | | | |

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı; GA: Güven aralığı; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; KR-20: Kuder-Richardson; *p < 0.05.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, RA hastalarının bilgi düzeyini belirlemeye yönelik güncel önerilerle uyumlu bir anketin Türk toplumunda geçerliliği değerlendirilmiştir. Anketin Türkçe versiyonunun uygun ve kabul edilebilir psikometrik özellikler gösterdiği bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, RAKE'nin başka bir kültürde kabul edilebilirliğini ve psikometrik özelliklerini test eden ilk çalışmadır.

RAKE-T toplam puanı ile komorbidite alt alanı arasında düşük bir korelasyon, diğer tüm alt alanlar arasında ise orta ile yüksek bir korelasyon bulunmuştur. Orta ve yüksek korelasyona sahip beş alt alan ile toplam anket arasındaki korelasyon katsayıları, her bir alan arasındaki korelasyon katsayısından daha yüksektir. Bu sonuçlar, bu beş alt alanın genel konseptle tutarlı olduğunu ve göreceli

bağımsızlığa sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, komorbidite alt alanını temsil eden yalnızca bir madde mevcuttur [Madde 25: RA'da kalp hastalığı (Örn; kalp krizi) riski daha yüksektir]. Bu durum, komorbidite alt alanında toplam puanla daha düşük korelasyonların yanı sıra diğer beş alan arasında çok düşük veya anlamlı olmayan ilişkilerin ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu sonuç, anketin kısıtlamalarından biridir ve gelecekteki çalışmalarda dikkate alınmalıdır. Ayrıca, anket alanlarına verilen doğru yanıtlarının yüzdesi incelendiğinde, tek maddelik "Komorbidite" alt alanına verilen doğru yanıt yüzdesinin en düşük üç alan arasında yer aldığı görülmüştür (%36.91). Ölçeğin orijinal çalışmasında da komorbidite alanının en düşük doğru yanıt oranına sahip olduğu görülmektedir.¹² Bu sonuçlar aynı zamanda RA hastaları arasında komorbiditeler konusunda eğitim ihtiyacının diğer alanlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörlerinin (sigara kullanma ve yüksek vücut kitle indeksi gibi), inflamatuvar süreç ve hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri nedeniyle artritli bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. EULAR, komorbiditeleri etkili bir şekilde yönetmek ve hastaları sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını benimsemeye yönlendirmek ve teşvik etmek için inflamatuvar artritli bireylere sigarayı bırakma, düzenli egzersiz ve Akdeniz diyeti dahil olmak üzere kanıta dayalı yaşam tarzı önerileri sunulmasını tavsiye etmektedir.^{10,28} Komorbiditeler, artmış RA hastalık aktivitesi, azalmış fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.¹ Bu nedenle, RA hastalarının bu durumları önlemek, ortaya çıktıklarında yönetmek ve nihayetinde hasta sonuçlarını iyileştirmek için komorbiditelerin farkında olmalarını sağlamak önemlidir.

Dikotom bir anket olan RAKE-T'nin geçerliliğini değerlendirmek için madde güçlüğü ve ayırt edicilik analizleri kullanılmıştır. Anketin madde güçlük analizlerine göre, beş maddenin 0.30'un altında "zor" güçlük düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Bu maddeler; "Madde 8. Romatoid artrit tanısı koymak için bir kan testi yeterlidir", "Madde 14. Planlanan bir ameliyattan önce biyolojik ilaç tedavisine ara verilmelidir", "Madde 15. Uzun süreli kullanılan kortizonlar aniden kesilebilir", "Madde 16. Kortizon, hastalık düzenleyici ilaçlardır.", "Madde 37. Asetaminofen/parasetamol, ateşi ve soğuk algınlığını gizleyebilir". Bu maddelerden biri hastalık bilgisi alt alanına girerken, diğer dördü farmakolojik tedaviler alt alanına aittir. Ayırt edicilik analizine göre ise, tüm maddelerin ideal değer olan 0.25'in üzerinde bir ayırt edicilik düzeyine sahip olduğu saptanmış olup, tüm maddeler içinde "Madde 6. RA yorgunluğa neden olabilir" en düşük ayırt edicilik düzeyine (0.27) sahipti (hastalık bilgisi alt alanı). Bu sonuçlar, geçerlilik kriterlerini karşılayan ancak daha zor olduğu

düşünülen maddelerin yer aldığı alt alanlarda hastaların daha fazla eğitim ihtiyacı olduğuna işaret etmektedir. Başka bir bilgi anketinin kullanıldığı bir çalışmada, RA hastalarının hastalık hakkındaki bilgilerinin genel olarak düşük olduğu ve en düşük bilgi düzeylerinin ilaçlar ve enerji tasarrufu alanlarında gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁹ Ayrıca, bu çalışmada eğitim düzeyi yüksek olan ve hastalıkları hakkında eğitim aldıklarını bildiren RA hastalarının hastalık bilgilerinin daha iyi olduğu bulunmuştur.²⁹ Nitekim, çalışmamızın bilinen gruplar geçerlilik analizi sonuçlarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular, anketin hastalık bilgisini ölçerken gruplar arasında ayırım yapma kabiliyetinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Rodere ve arkadaşları (2022) RAKE anketini eğitimden önce ve sonra uygulayarak sonuçları değerlendirmiş ve anketin değişikliklere karşı hassasiyetini ortaya koymuştur.¹² Bu sonuçlar, anketin RA hastalarının eğitim ihtiyaçlarını belirlemek ve eğitim etkinliğini değerlendirmek için geçerli bir araç olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

EULAR, hasta eğitiminin inflamatuvar artritli hastalar için bakım standardının ayrılmaz bir parçası olduğunu ve sürekli, erişilebilir, bireyselleştirilmiş ve ihtiyaca dayalı hasta eğitiminin önemini vurgulamaktadır.⁶ EULAR, sağlıklı yaşam tarzı geliştirme uygulamalarını stresle başa çıkma, psikolojik sağlık durumunu iyileştirme, davranış değişikliğini kolaylaştırma, sorun çözme ve sağlığı geliştirici davranışları benimseme olarak tanımlamakta ve farmakolojik olmayan uygulamaların (bilişsel egzersizler, yoga ve nefes egzersizleri gibi) kullanılmasını önermektedir.^{6,7} Çalışmamızda, maddelerin doğru yanıtlanma oranlarına göre en düşük yanıt oranlarına sahip alt alanlar "öz bakım" (%28.5), "farmakolojik olmayan tedaviler" (%35.1) ve "komorbidite" (%36.9) olmuştur. Rodere ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada "komorbidite" (%27) ve ardından "öz bakım" (%61.9) en düşük doğru cevap oranına sahip bulunmuştur.¹²

Son olarak, anketin iç tutarlılığı ve tekrarlanabilirliği kabul edilebilir ve yüksek düzeyde bulunmuştur (sırasıyla 0.89 ve 0.82). Anketin orijinal çalışması, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 0.90'lık bir iç tutarlılık ve 0.86'lık bir tekrarlanabilirlik bildirmiştir.¹²

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, RAKE'nin farklı dil ve kültürlerde uyarılma çalışması bulunmamaktadır, bu nedenle sonuçlarımızın tartışılması orijinal anketin sonuçlarıyla sınırlıdır. Çalışma tek bir merkezde yürütüldüğü için sonuçlar genellenemeyebilir. Tütün tüketimi RA'nın başlangıcı için bir belirleyici olmasına, hastalık aktivitesini etkilemesine ve bDMARD'lara yanıtı azaltmasına rağmen, anket tütün kullanımına ilişkin özel bir madde içermemektedir. Bu nedenle, romatoloji hemşireleri ve hekimlerinin bu

Romatoid Artrit Bilgi Anketi Türkçe Versiyonu

konunun bilincinde olmaları ve hastalarında tütün bırakma konusunu ele almaları önemlidir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, RAKE-T'nin RA hastalarının hastalık öz yönetimi hakkındaki genel bilgi düzeyini belirlemek için kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir araç olduğunu göstermektedir. Sağlık profesyonelleri, RAKE-T'yi kullanarak RA hastalarının bilgi düzeyini ve ihtiyaç alanlarını belirleyebilir ve buna göre bireyselleştirilmiş eğitim müdahaleleri planlayabilir. Değişime duyarlı olduğu bildirilen RAKE-T, verilen eğitimin etkinliğini değerlendirmek için tercih edilebilir ve hastaların devam eden eğitim ihtiyaçlarını belirlemede kullanılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 14.02.2023

Karar No: 2023-3/29

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Araştırmaya katılmayı kabul eden ve destek veren RA hastalarına teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Turk MA, Liu Y, Pope JE. Non-pharmacological interventions in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2023;22(6):103323.
2. Nadrian H, Hosseini Niaz Y, Basiri Z, Tahamoli Roudsari A. Development and psychometric properties of a self-care behaviors scale (SCBS) among patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019; 3:4.
3. Chen SH, Yu KH, Lee YH, Shao JH. Expectations of an Online-Self-Management Program for Rheumatoid Arthritis. *Clin Nurs Res.* 2022;31(6):1023-1032.
4. Naqvi AA, Hassali MA, Aftab MT. Epidemiology of rheumatoid arthritis, clinical aspects and socio-economic determinants in Pakistani patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(3):389-398.
5. Ağbuga ÖD, Ersözlü ED. Disease and treatment-related comorbidities in rheumatoid arthritis. *J Turk Soc Rheumatol.* 2024;16(2):64-72.
6. Zangi HA, Ndosi M, Adams J et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):954-62.
7. Jones B, Bennett S, Larsson I et al. Disseminating and assessing implementation of the EULAR recommendations for patient education in inflammatory arthritis: a mixed-methods study with patients' perspectives. *RMD Open.* 2022;8(1):e002256.
8. Hoving C, Visser A, Mullen PD, van den Borne B. A history of patient education by health professionals in Europe and North America: from authority to shared decision making education. *Patient Educ Couns.* 2010;78:275-281.
9. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20-33.
10. Nikiphorou E, Santos EJP, Marques A et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1278-1285.
11. Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases. *Annu Rev Public Health.* 2019;40:127-146.
12. Rodère M, Pereira B, Soubrier M, et al. Development and validation of a self-administered questionnaire measuring essential knowledge in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2022;42(10):1785-1795.
13. Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. The development and use of Patient Knowledge Questionnaire in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(1):45-49.
14. Lineker SC, Badley EM, Hughes EA, Bell MJ. Development of an instrument to measure knowledge in individuals with rheumatoid arthritis: the ACREU rheumatoid arthritis knowledge questionnaire. *J Rheumatol.* 1997;24(4):647-653.
15. Ciciriello S, Buchbinder R, Osborne RH, Wicks IP. Improving treatment with methotrexate in rheumatoid arthritis: development of a multimedia patient education program and the MIRAK, a new instrument to evaluate methotrexate-related knowledge. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):437-446.
16. Fayet F, Savel C, Rodere M, Pereira B et al. The development of a questionnaire to evaluate rheumatoid arthritis patient's knowledge about methotrexate. *J Clin Nurs.* 2016;25(5-6):682-689.
17. Beauvais C, Gaud-Listrat V, Sellam J et al. Patients' safety skills assessment with biologics and JAK inhibitors: update of the BioSecure questionnaire. *Jt Bone Spine.* 2021;88(5):105215.
18. Carneiro AV. Estimating sample size in clinical studies: basic methodological principles. *Rev Port Cardiol.* 2003;22(12):1513-1521.
19. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25(24):3186-3191.
20. Davis LL. Instrument review: Getting the most from a panel of experts. *Appl Nurs Res.* 1992;5(4):194-197.
21. Friatma A, Anhar A. Analysis of validity, reliability, discrimination, difficulty and distraction effectiveness in learning assessment. *J Phys Conf Ser.* 2019;1387:012063.
22. Hingorjo MR, Jaleel F. Analysis of one-best MCQs: the difficulty index, discrimination index and distractor efficiency. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(2):142-147.
23. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello EB. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiologia e Serviços de Saude.* 2017;26(3):649-659.
24. Ekolu S, Quainoo H. Reliability of assessments in engineering education using Cronbach's alpha, KR and split-half methods. *Glob J Eng Educ.* 2019;21(1):24-29.
25. Guilford JP. *Fundamental statistics in psychology and education.* McGraw-Hill, 1956.
26. George D, Mallery P. *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference (4th ed.).* Allyn & Bacon, 2003.
27. Altman DG. *Practical statistics for medical research (1st ed.).* Chapman & Hall, 1991.
28. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
29. Kamruzzaman AKM, Chowdhury MR, Islam MN et al. The knowledge level of rheumatoid arthritis patients about their disease in a developing country. A study in 168 Bangladeshi RA patients. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1315-1323.

Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz*

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI¹, Belkıs Nihan COŞKUN², Mine TÜL YAMAN¹,
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK¹, Özge AYDIN GÜÇLÜ¹, Ahmet URSAVAŞ¹,
Ezgi DEMİRDÖĞEN¹, Funda COŞKUN¹, Ediz DALKILIÇ², Tülay BULUT³,
Yavuz PEHLİVAN², Mehmet KARADAĞ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

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

³ Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Biyolojik tedaviler, özellikle latent tüberküloz enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar için önemli bir risk faktördür. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda aktif tüberküloz hastalığı gelişme sıklığı ve aktif tüberküloz saptanan olguların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastanemizde Romatoloji Bilim dalında Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, farklı tanılarla biyolojik ajanlar ile tedavi alan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Tüberküloz tanısı alan hastaların semptom ve fizik muayene bulguları, tüberkülin cilt testleri, koruyucu tedavi alma durumları değerlendirildi. Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Behçet hastalığı, eozinofilik granümatöz polianjitis veya Still hastalığı tanısı bulunan ve biyolojik ajan tedavisi alan toplam 2524 hasta dosyası geriye dönük incelendi. Toplam 13 (% 0,51) hastada aktif tüberküloz hastalığı geliştiği gözlemlendi. İnsidans hızı 515/100.000 olarak hesaplandı. Bunların %69'u pulmoner, %31'i ekstrapulmoner tutulum olduğu gözlemlendi. Bu hastalarda, aktif tüberküloz hastalığı gelişme süresi 28 ay olarak saptandı. Hastaların %69'u TNF-alfa blokörü, %15'i IL-6 inhibitörü, %0,07'si JAK inhibitörü ve %0,07'si CD20 monoklonal antikor inhibitörü kullanmıştı. Hastanemizde biyolojik ajanlarla tedavi alan hastalarda tüberküloz insidans hızı halen yüksektir. Bu hastaların izlemlerinde tedavi öncesi latent tüberküloz yönünden detaylı değerlendirme ve tedavi süreçlerinde aktif tüberküloz gelişimi yönünden yakın takip ve tarama gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz. Latent tüberküloz. Tüberküloz hastalığı. Biyolojik tedaviler.

Active Tuberculosis in Patients Receiving Biological Therapy

ABSTRACT

Biological therapies are an important risk factor for opportunistic infections, especially tuberculosis infection and disease. In this study, we aimed to evaluate the incidence rate of active tuberculosis disease in patients receiving biologic agent therapy in Bursa Uludağ University Hospital. Patients who received treatment with biologic agents for various diagnoses between January 2010 and January 2023 in our hospital's Department of Rheumatology were analyzed retrospectively. Symptoms and physical examination findings, tuberculin skin tests, and preventive treatment status of patients diagnosed with tuberculosis were evaluated. A total of 2524 patient files of patients diagnosed with rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Behçet's disease, eosinophilic granulomatous polyangiitis or Still's disease and receiving biological agent treatment were retrospectively analyzed. A total of 13 (0.51%) patients developed active tuberculosis disease. The incidence rate was calculated as 515/100.000. Of these, 69% had pulmonary and 31% extrapulmonary involvement. The median duration of active tuberculosis disease in these patients was 28 months. TNF-alpha blockers were used by 69% of the patients, IL-6 inhibitors by 15%, JAK inhibitors by 0.07% and CD20 monoclonal antibody inhibitors by 0.07%. The incidence rate of tuberculosis is still high in patients receiving treatment with biological agents in our hospital. In the follow-up of these patients, detailed evaluation for latent tuberculosis before treatment and close follow-up and screening for the development of active tuberculosis during the treatment process are necessary.

Keywords: Biological Therapy. Tuberculosis. Latent tuberculosis.

Geliş Tarihi: 20.Kasım.2024

Kabul Tarihi: 05.Aralık.2024

* 20. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi'nde (01-04 Mart 2024, Bursa) Sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0224 295 09 11
E-mail: asligorekd@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI: 0000-0001-7099-9647
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Mine TÜL YAMAN: 0009-0009-0176-7100
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK: 0000-0002-6375-1472
Özge AYDIN GÜÇLÜ: 0000-0003-1005-3205
Ahmet URSAVAŞ: 0000-0003-4482-5904
Ezgi DEMİRDÖĞEN: 0000-0002-7400-9089
Funda COŞKUN: 0000-0003-3604-8826
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Tülay BULUT: 0009-0009-8486-7835
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-1201-8836
Mehmet KARADAĞ: 0000-0002-9027-1132

Biyolojik ajanlar, son yıllarda konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve birçok hastada tedaviye yanıtı iyileştirmiştir. Mevcut tedavide amaç, inflamatuvar süreci kontrol etmektir. Biyolojik ajanlar üç ana yol üzerinden etki gösterirler; sitokin fonksiyonlarını bozarak, T hücre aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri bloke ederek ve B hücre düzeyini azaltarak. Bu nedenle bu tedavi seçeneklerinin uzun süreli kullanımı, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve baskılanması yoluyla olası enfeksiyon risklerini beraberinde getirmektedir. Bu enfeksiyonlar mikobakteriyel, diğer bakteriyel etkenler, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlar olabilir¹.

Mycobacterium tuberculosis kompleks'e karşı gelişen immün yanıtta TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-12 ve INF-gama) doğal ve edinsel bağışıklığın gelişimini sağlayarak rol oynar². Tümör nekrozis faktör- α , makrofajları uyararak ve çeşitli sitokin ve kemokin salınımını artırarak *myc. tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakterilere karşı konakçı savunmasında önemli bir role sahiptir. TNF- α medyatörü, makrofaj aktivasyonu ve granülom formasyonu ve hatta granülom devamlılığının sağlanması için kritik öneme sahiptir^{3,4}. M.fajlardan salınan TNF- α , T lenfositler için kostimülatör özelliktedir³. T-lenfositlerden salınan TNF- α , makrofajların mikobakteriyel fonksiyonlarını aktive eder. IFN ve TNF- α birlikte mononükleer hücre göçü ve granülom formasyonunu sağlar. Ayrıca, IFN ve TNF- α birlikte T hücre apoptozisini indükleyerek agresif inflamasyonun kontrolünde rol alır³. Bu nedenle TNF, IL-12, INF gama gibi proinflamatuvar sitokinlere yönelik tedaviler, bağışıklık sisteminin çeşitli mekanizmalarını modüle ederek hastalıkları kontrol altına alırken, aynı zamanda tüberküloz enfeksiyonunun aktivasyonuna neden olabilir ve özellikle latent enfeksiyonların reaktivasyonunu tetikleyebilir. Ayrıca, biyolojik ajanlar nedeniyle ortaya çıkan immünosupresyon, tüberkülozun daha agresif bir şekilde seyretmesine neden olabilir, bu da hastaların daha erken dönemde klinik komplikasyonlarla karşılaşmalarına yol açmaktadır³.

Bu çalışmada, merkezimizde farklı endikasyonlara biyolojik tedaviler başlanan hastalarda tüberküloz (TB) insidans hızının belirlenmesi ve tüberküloz gelişen hastaların klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında izlenen, Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, farklı tanılarla biyolojik ajanlar ile

tedavi başlanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalardan aktif tüberküloz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüberküloz tanısı alan hastaların cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık, başvuru sırasındaki semptom ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Tüm hastaların postero-anterior akciğer grafi (PAAG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ilgili siteme yönelik manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) değerlendirildi. Tüberküloz tanısı alan hastaların biyolojik ajan tedavisi süreleri, tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları, koruyucu tedavi alıp almama durumları, koruyucu tedavi alan hastalarda kullanılan ilaç tipi ve aldığı tedavi süreleri kaydedildi. Tüberküloz tutulumu, pulmoner ve/veya ekstrapulmoner tüberküloz olarak sınıflandırıldı. Tüberküloz tanısı için kullanılan tanı yöntemi (yayma, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), kültür ve histopatolojik tanı) her hasta için kaydedildi. Histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı oranları belirlendi. Tüm hastalarda tüberküloz için başlanan tedavi rejimi, başlangıç ve idame tedavi süreleri, toplam tedavi süreleri ve tedavi sonuçları (tedaviyi tamamlama, kür, tedavi terk, tedavi başarısızlığı olarak kategorize edilerek) kayıt edildi. Araştırma için yerel etik kurul onayı (2011-KAEK-26/780) alındı. Araştırma prosedürleri Helsinki Deklarasyonu ve etik kurallar çerçevesinde yürütülmüştür. Tanımlayıcı istatistikler SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) programında gerçekleştirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama \pm standard deviasyon, uymayanlar ortanca [IQR 25 - 75] ile ve grup yüzdeleri ise oranlar kullanılarak ifade edildi.

Bulgular

Merkezimizde 2010-2023 yılları arasında biyolojik ajan tedavisi alan toplam 2.524 hasta dosyası geriye dönük incelendi. Araştırma grubunda yer alan hastalar, romatoid artrit (RA), juvenil romatoid artrit (JRA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), Behçet hastalığı (BH), eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) veya Still hastalığı (SH) tanısı bulunan hastalardı. Değerlendirilen 2524 hastanın toplam 13'ünde (% 0,51) aktif tüberküloz hastalığı geliştiği gözlemlendi. Merkezimizde 2010-2023 yılları arasında biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda 2010-2023 yılları için tüberküloz insidans hızı 515/100.000 olarak hesaplandı.

Aktif tüberküloz tanısı alan olguların yaş ortalaması 43,8 \pm 14,4 idi. Olguların %30,8'inin erkek (n=4), %69,2'sinin (n=9) kadın olduğu izlendi. Aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan hastaların %69'u pulmoner, %31'i ekstrapulmoner tüberküloz hastalığıydı. Aktif tüberküloz tanısı 13 hastanın, 6'sında histopatolojik tanı (%46.1) ile, 4'ünde (%30.8) ise mikrobiyolojik tanı ile konuldu.

Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

Hastaların ikisinde (%15.4) yayma müspetliği, birinde ise (%7.7) sinde PCR pozitifliği izlendi.

Biyolojik tedavi başlandıktan sonra aktif tüberküloz hastalığı gelişme süresinin ortalama 28.0 [IQR 25 – 75: 13.5 – 50.0] ay olduğu saptandı. Koruyucu tedavi alma oranı aktif tüberküloz olgularında %46,1 düzeyinde idi. Aktif tüberküloz tanısı alan hastaların %53,9'u, hiç koruyucu tedavi almamıştı. Koruyucu tedavi alan hastaların, koruyucu tedavi öncesinde ölçülen PPD testleri $9,8 \pm 5,9$ mm olarak saptanmıştır. Koruyucu tedavi alan hastaların 4'ünün (%30,8) 9 ay süreyle izoniazid tedavisini tamamladığı, bir hastanın (%7.7) 3 ay süreyle, bir hastanın (%7.7) ise 7 ay süreyle izoniazid tedavisi kullandığı izlendi. Aktif tüberküloz hastalarının %69.2'si (n=9) TNF-alfa blokörü, %15.4'ü (n=2) IL-6 inhibitörü, %7.7'si (n=1) JAK inhibitörü ve %7.7'si (n=1) CD20 monoklonal antikor kullanmıştı. Olgular hakkında klinik ve mikrobiyolojik bilgiler, Tablo I'de özetlenmiştir.

Olgu 1

28 yaşında kadın, Mart 2017'de AS tanısıyla bir TNF-alfa inhibitörü olan golimumab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesinde TDT 2 mm, PAAG olağan görünümde saptanmış. Golimumab tedavisinin 32. ayında rutin kontrol sırasında çekilen PAAG ve sonrasında çekilen toraks BT'de sağ akciğer üst lob posterior segmentten majör fissürü aşarak alt lob superior segmente ve hiler bölgeden posteriora plevraya uzanan yaklaşık 63x22 mm içerisinde hava bronkogramları içeren malignite kuşkulu fokal konsolidasyon alanı gözlenmiştir (Şekil 1). Bu bulgu üzerine, BT eşliğinde akciğer tru-cut biyopsi yapılmış ve histopatolojik inceleme nekroz içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu bulunmuştur. Pulmoner tüberküloz tanısı ile ve 2 ay İsoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) ile başlangıç

tedavisini takiben 4 ay HR ile idame tedavisi uygulanarak, TB tedavisi 6 aya tamamlanmıştır.



Şekil 1.

Olgu 1'e ait Toraks BT'de, sağ akciğer üst lob posterior segmentten alt lob superior segmente uzanan fokal konsolidasyon sahaları

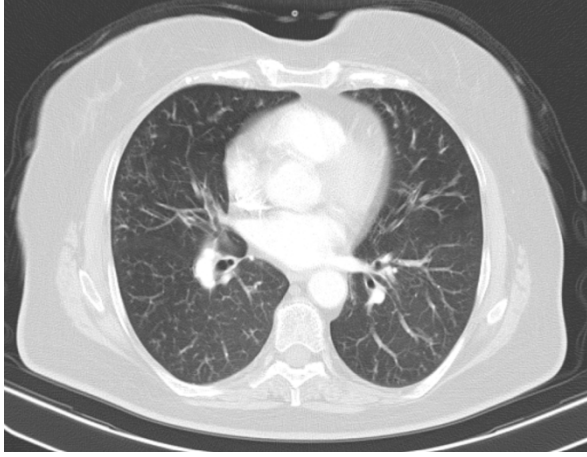
Olgu 2

64 yaşında kadın hasta, EGPA tanısı ile azatiopirin ve kortikosteroid tedavisi almıştır. Temmuz 2016'da tedavisine bir CD20 monoklonal antikor inhibitörü olan rituksimab eklenmiştir. Rituksimab tedavisinin 28. ayında, halsizlik, iştahsızlık, ateş, öksürük ve balgam şikayetleri ile başvurmuştur. Toraks BT'de, bilateral yaygın tomurcuklanmış ağaç manzarası (Şekil 2) izlenmiş olup, balgam örneklerinde yayma negatif, *M. tuberculosis* üremesi gözlenmemiştir. Bronkoskopi yapılmış, BAL'da *M. tuberculosis* NAAT pozitif, ancak yayma ve kültürü negatif bulunmuştur. Bu bulgular üzerine hastaya TB düşünülerek 2 ay HRZE ile başlangıç, 4 ay HR ile idame olmak üzere tedavi başlanmış ve tüberküloz

Tablo I. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Romatoloji BD'da farklı endikasyonlarla başlanan biyolojik tedavi alan hastalarda gözlenen aktif tüberküloz olgularının klinik ve tanısal özellikleri

| Olgu | Cinsiyet/ Yaş | Tanı | Biyolojik Ajan | PPD | LTBI tedavi ald/almadı | Tanı aldığı anda tedavi süresi | Semptom, Bulgu | Akciğer Grafisi | Tanı | Pulmoner/ Ekstrapulmoner Tüberküloz | Tedavi |
|------|---------------|-------------------------|-------------------------------------------------|-------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| 1 | K/28 | Ankilozan spondilit | Golimumab (TNF-alfa inhibitörü) | - | - | 32 ay | Yok | Normal | Akciğer trucut biyopsi | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 2 | K/64 | EGPA | Ritüksimab (CD20 monoklonal antikor inhibitörü) | - | - | 28 ay | Ateş, öksürük, balgam | Normal | Bronkoalveoler lavaj PCR+ | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 3 | K/56 | Romatoid artrit | Tocilizumab (IL-6 inhibitörü) | 14 mm | +, 3 ay INH | 20 ay | Bacaklarda hiperemik lezyonlar | Normal | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 4 | E/41 | Ankilozan spondilit | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü) | 15 mm | +, 9 ay INH | 5 ay | Öksürük, balgam, gece terlemesi | Normal | Balgam ARB+ | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 5 | K/48 | Ankilozan spondilit | Etanercept (TNF-alfa inhibitörü) | 0 mm | +, 7 ay INH | 15 ay | Öksürük, balgam, gece terlemesi | Normal | Akciğer trucut biyopsi | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 6 | K/67 | Stil hastalığı | Tocilizumab (IL-6 inhibitörü) | - | - | 20 ay | Bel ağrısı | Normal | Vertebra biyopsi | Ekstrapulmoner | Tedavi tamamlama |
| 7 | K/27 | Juvenil romatoid artrit | Sertolizumab (TNF-alfa inhibitörü) | - | +, 9 ay INH | 36 ay | Ateş, öksürük, balgam | Normal | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 8 | K/34 | Juvenil romatoid artrit | Sertolizumab (TNF-alfa inhibitörü) | 0 mm | - | 81 ay | Boyunda şişlik | Normal | Lenf nodu biyopsi | Ekstrapulmoner | Tedavi tamamlama |
| 9 | E/32 | Ankilozan spondilit | Golimumab (TNF-alfa inhibitörü) | - | - | 48 ay | Gece terlemesi, kilo kaybı | Normal | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner | Kür |
| 10 | E/33 | Behçet hastalığı | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü) | 10 mm | +, 9 ay INH | 52 ay | Ateş | Normal | Transbronşiyal mukoza biyopsi | Pulmoner | Tedavi tamamlama |
| 11 | K/66 | Romatoid artrit | Barisitinib (JAK inhibitörü) | - | - | 4 ay | Boyunda şişlik | Normal | Lenf nodu biyopsi | Ekstrapulmoner | Tedavi tamamlama |
| 12 | E/30 | Psöriatik artrit | Adalimumab (TNF-alfa inhibitörü) | - | - | 12 ay | Plevral efüzyon | Normal | Plevral sıvı ARB+ | Ekstrapulmoner | Tedavi tamamlama |
| 13 | K/44 | Ankilozan spondilit | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü) | 10 mm | +, 9 ay INH | 60 ay | Yok | Normal | Balgam tüberküloz kültürü | Pulmoner | Tedavi tamamlama |

tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Tüberküloz tedavisinin ardından, klinik tablo nedeniyle yeniden rituksimab tedavisi başlanmış, tedaviye yanıtızsızlık ve vaskülit progresyonu nedeniyle 2 yıl sonra ex olmuştur.

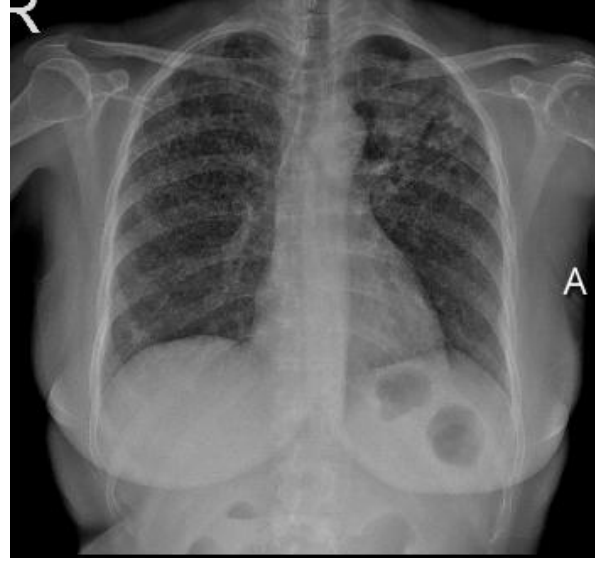


Şekil 2.

Olgu 2'ye ait toraks BT'de bilateral yaygın tomurcuklanmış ağaç manzarası

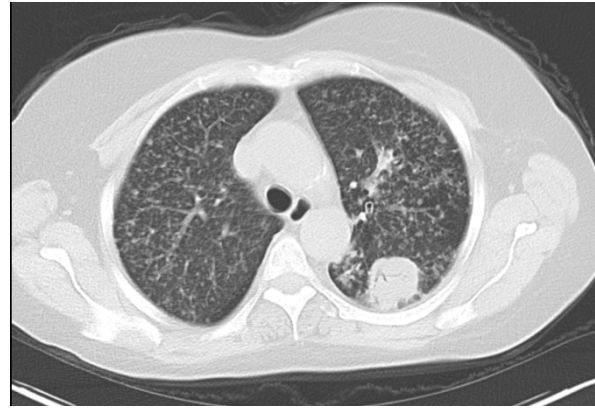
Olgu 3

56 yaşında kadın hasta, RA tanısıyla kortikosteroid ve bir TNF-alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almış olup, tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle Nisan 2017'de IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesi yapılan TB taramasında, TDT 14 mm olarak ölçülmüştür. Hastanın daha önce latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 2,5 ay süren H ile koruyucu tedavi öyküsü bulunmakla birlikte, bu tedaviyi 3 yıl önce aldığı göz önüne alınarak koruyucu ilaç tedavisi süresinin yetersiz olduğu düşünülmüş ve yeniden H tedavisi başlanarak ve 9 ay kullanmıştır. Tocilizumab tedavisinin 20. ayında hastanın bacaklarında hiperemik, eritemli lezyonlar gelişmiş ve cilt biyopsisi sonucu "eritema nodozum ile uyumlu kompakt granülom yapıları içeren mikst septal/lobuler pannikülitis" olarak raporlanmıştır. PAAG'de bilateral üst ve orta zonlarda milier opasiteler ile sol üst zonda heterojen radyoopasite gözlenmiş olup (Şekil 3A) sonrasında çekilen toraks BT'de her iki akciğerde dağınık yerleşimli özellikle üst loblarda daha fazla olmak üzere çok sayıda milier nodül ve sol akciğer üst lobda 32 mm boyutunda konsolidasyon alanı (Şekil 3B) saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastaya sarkoidoz ve tüberküloz hastalığı ön tanılarıyla bronkoskopi yapılmış; bronkoalveolar lavajda (BAL) *M. tuberculosis* için yayma, kültür ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) pozitif saptanmış, ilaç duyarlılık testinde (IDT) birinci kuşak tüberküloz ilaçlarına direnç saptanmamıştır. Bu bulgularla hastaya milier tüberküloz hastalığı tanısıyla HRZE tedavisi başlanmıştır.



Şekil 3A.

Olgu 3'e ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda milier opasiteler ile sol üst zonda heterojen radyoopasite



Şekil 3B.

Olgu 3'e ait Toraks BT'de, her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda milier nodül ve sol akciğer üst lobda içerisinde hava bronkogramı izlenen 32 mm boyutunda fokal konsolidasyon alanı

Tedavi başlangıcından dört gün sonra hastada hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle tüberküloz tedavisine 5 gün ara verildi. 5 gün sonra transaminaz değerleri normal sınırlarda saptandı ve HRZE tedavisi yeniden başlandı. Yeniden tedavi başlanması sonrasında kaşıntı, kusma ve ateş şikayetleri gelişmesi ve transaminaz değerlerinde 5 kattan fazla artış gözlenmesi üzerine tedaviye ara verildi. Yakınmaları gerileyen ve transaminaz değerlerinin normale dönmesini takiben hepatotoksik olmayan rejim ile (HRE+Moksifloksasin) tedavisi ile sürdürülmesi planlandı. Tüberküloz tedavisinin 6. ayında kortikosteroid kullanmasına rağmen hastada yoğun artrit bulguları varlığı nedeniyle tedaviye bir IL-1 inhibitörü olan Anakinra eklenmesi planlandı. Tüberküloz tedavisi sırasında biyolojik ajan tedavisi

Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

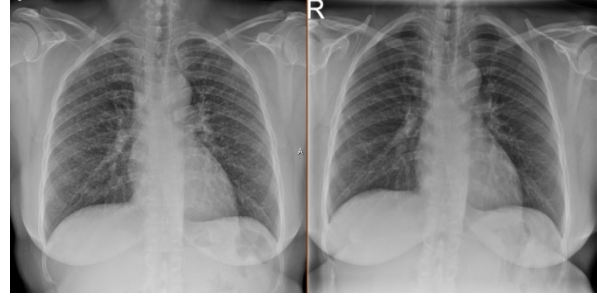
başlanacak olan hasta, balgam örneği veremediği için bronkoskopi tekrarlanmış. Bronş lavajı ve bronkoaveoler lavajda *Myc. tuberculosis* üremesi gözlenmemiştir. Ancak biyolojik ajan tedavisinin devam etmesinde nedeniyle HRE+Moksifloksasin ile tüberküloz tedavisi 1 yıla tamamlanmıştır. Hasta halen anakinra tedavisi ile takip edilmektedir.

Olgu 4

41 yaşında erkek hasta, AS tanısıyla Ağustos 2018'de TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine başlanmıştır. Biyolojik ajan tedavi öncesi fizik muayene ve PAAG doğal, TDT 15 mm saptanması üzerine 9 ay H ile koruyucu ilaç tedavisi uygulanmıştır. İnfliksimab tedavisinin 5. ayında öksürük, balgam ve gece terlemesi şikayetleri gelişmiş ve yapılan balgam incelemesinde ARB pozitif, *myc. tuberculosis* balgam tüberküloz kültürü negatif bulunmuştur. PAAG değerlendirmesi normal sınırlardadır. Yüksek riskli hastada, yüksek klinik şüphe ve yayma pozitifliği nedeniyle 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere tüberküloz tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Tedavinin başlanmasını takiben klinik yakınmalarında tam gerileme izlenmiştir. Tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra inflamatuvar bel ağrısı olması nedeniyle hastaya IL-17 nötralizan antikoru olan sekukinumab tedavisi başlanmış. Hasta halen bu tedaviye devam etmektedir.

Olgu 5

48 yaşında kadın hasta, AS tanısı ile takip edilmekte olup, Ağustos 2013'te TNF-alfa inhibitörü olan etanercept tedavisine başlanmıştır. Hastanın önceki yıllardan latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 7 ay süreyle INH ile koruyucu ilaç tedavisi öyküsü mevcuttur. Haziran 2014'te öksürük, balgam ve gece terlemesi şikayetleri başlamış; PAAG'de (Şekil 4) ve sonrasında çekilen toraks BT'de her iki akciğerde yaygın dağınık yerleşimli çok sayıda milimetrik nodül saptanmıştır. Balgam örneğinde *M. tuberculosis* yayma, kültür ve NAAT negatif olarak bulunmuştur. Ancak hastanın semptomları ve radyolojik bulguları devam ettiğinden Kasım 2014'te video yardımlı torakoskopik cerrahi ile akciğer ve plevradan biyopsi örnekleri alınmış ve her iki patolojik inceleme sonucu kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu saptanmıştır. Bu bulgu doğrultusunda Aralık 2014'te miliyer tüberküloz tanısı ile 2 ay HRZE ve sonrasında 7 ay HR ile idame tedavi başlanmış ve tedavi toplam 9 aya tamamlanmıştır. Tüberküloz tedavisi tamamlandıktan 3 yıl sonra eklem ağrıları ve sabah tutukluğundaki artış nedeniyle IL-17 inhibitörü olan sekukinumab tedavisi başlanmış olup, hasta bu tedaviye halen devam etmektedir.



Şekil 4.

Olgu 5'e ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral yaygın milier opasiteler. Tedavi sonrası akciğer grafisinde milier opasiteler tamamen regrese

Olgu 6

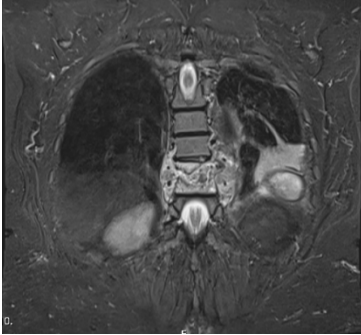
67 yaşında kadın hasta, Still hastalığı tanısı ile Nisan 2018'de bir IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisine başlanmıştır. Şubat 2020'de bel ağrısı şikayeti ile yapılan torakal MR incelemesinde spondilodiskite bağlı olarak prevertebral-anterior epidural mesafeye uzanımı bulunan, yaklaşık 5x4,5cm çapında olan flegmon görünümü, flegmon içerisinde disk mesafesinden hafif derecede epidural mesafeye uzanan, 2x1cm çapındaki yoğun içerikli sıvı koleksiyonu ve spinal kanal T10-11 düzeyinde izlenen flegmon görünümüne bağlı olarak şiddetli ölçüde daralma (Şekil 5) saptanmıştır. Bu bulgu üzerine yapılan T10 vertebra biyopsi örneğinde patolojik inceleme akut spondilodiskit ile uyumlu püy materyali ve sekestrize kemik trabükülleri gözlenmiş, biyopsi örneğinden *M. tuberculosis*'e yönelik gönderilen NAAT pozitif, yayma ve kültür negatif bulunmuştur. Vertebra tüberkülozu tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç tedavisi başlanmış, HR ile idame tedavisi ile birlikte TB tedavisi 12 aya tamamlanmıştır.

Olgu 7

27 yaşında kadın hasta, 2009 ve 2016 yılları arasında JRA tanısıyla sırasıyla etanercept, golimumab ve adalimumab (TNF-alfa inhibitörleri) tedavisi almıştır. Bu süreçte 9 ay INH ile koruyucu ilaç tedavisi almış, TDT değerine ulaşamamıştır. 2016 yılında tedavisi bir diğer TNF-alfa inhibitörü olan sertolizumab ile değiştirilmiştir. Aralık 2019'da ateş, öksürük ve balgam şikayetleri gelişmesi üzerine çekilen toraks BT'de sağ akciğer üst lobda yaklaşık 34x11 mm kaviter lezyon ve her iki akciğerde yaygın miliyer nodüller tespit edilmiştir (Şekil 6). Balgam yayma ve kültür sonuçları menfi bulunmuştur. Bronkoskopi ile alınan BAL'da *M. tuberculosis* üremesi gözlenmiş, yaymalar negatif bulunmuştur. Yapılan ilaç duyalılık testlerinde birinci seçenek tüberküloz ilaçlarına direnç gözlenmemiştir. Bu bulgulara dayanarak, Şubat 2020'de 2 ay HRZE ile başlangıç, sonrasında 10 ay HR ile idame olmak üzere TB tedavisi toplam 12 aya tamamlanmıştır. Tedavi sonrasında diğer immünsüpresif tedaviler ile hareket kısıtlılığı devam

A. Görek Dilektaşlı ve ark.

eden hastaya IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisi başlanmış olup, hasta halen bu tedaviye devam etmektedir.



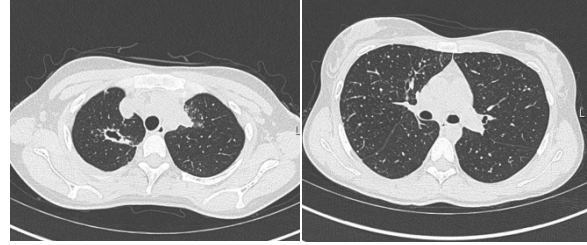
Şekil 5.

Olgu 6'ya ait Torakal MR'da spondilodiskite bağlı olarak prevertebral-anterior epidural mesafeye uzanımı bulunan, yaklaşık 5x4,5cm çapında olan içerisinde disk mesafesinden hafif derecede epidural mesafeye uzanan, 2x1cm çapındaki yoğun içerikli sıvı koleksiyonu olan ve spinal kanal T10-11 düzeyinde şiddetli ölçüde daralmaya neden olan flegmon görünümü

Olgu 8

34 yaşında kadın hasta, JRA tanısıyla 2011-2014 yılları arasında bir TNF-alfa inhibitörü olan infliximab tedavisi almış, 2014 yılında ise tedavisi diğer bir TNF-alfa inhibitörü olan sertolizumab ile değiştirilmiştir. Biyolojik ajan tedavileri öncesi yapılan TDT 0 mm ölçülmüş olup koruyucu ilaç tedavisi önerilmemiştir. Kasım 2021'de hastanın boyunda şişlik şikayeti gelişmiş, yapılan servikal lenf nodu biyopsisinde patolojik inceleme kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu bulunmuştur. Tüberküloz lenfadenit tanısı ile hastaya 2 ay HRZE ile başlangıç ve 7 ay HR ile idame olmak üzere toplam 9 ay tedavi planlanmıştır. Tedavi sürecinde, metotreksat tedavisini tolere edememesi ve kortikosteroid kullanmasına rağmen şiddetli eklem ağrıları nedeniyle yeniden biyolojik ajan tedavisi

başlanması planlanmış ve bu nedenle TB tedavisi 12 aya tamamlanmıştır. Hastaya TB tedavisinin 9. ayında TNF-alfa inhibitörü etanercept tedavisi başlanmış ve halen tedavisi devam etmektedir.

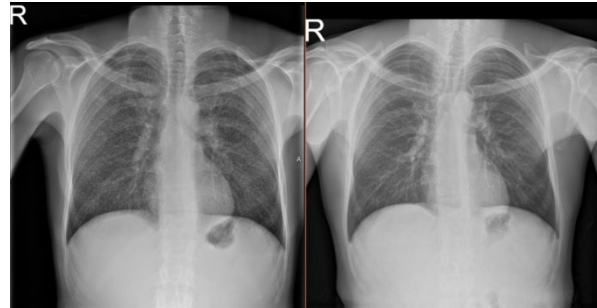


Şekil 6.

Olgu 7'ye ait Toraks BT'de, sağ akciğer üst lobda yaklaşık 34x11 mm boyutunda kaviter lezyon ve her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda miliyer nodüller

Olgu 9

32 yaşında erkek hasta, AS tanısıyla 2008-2018 yılları arasında TNF- alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almış, 2018 yılında diğer bir TNF- alfa inhibitörü olan golimumab tedavisine geçilmiştir. Bu tedaviler öncesinde koruyucu ilaç tedavisi almamıştır. Nisan 2019'da hastada gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı şikayetleri gelişmiş olup, PAAG'de miliyer patern (Şekil 7) izlenmiş ve balgam örneğinde yayma ve *M. tuberculosis* kültür pozitif sonuçlanmıştır. IDT'de direnç saptanmamıştır. Tüberküloz hastalığı tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç tedavisi başlanmış, tedavinin ikinci ayında alınan balgam örneğinde yayma pozitifliği devam etmesi üzerine başlangıç tedavisi 1 ay daha uzatılmıştır. Tedavinin üçüncü ayında balgam yaymaları negatif izlenmiş, 4 ay HR ile idame tedaviye geçilerek toplam tedavi 7 aya tamamlanarak kür ile sonlandırılmıştır. Mart 2023'te sabah tutukluğu ve eklem ağrıları şikayetleri ile hastaya IL-17 inhibitörü olan sekukinumab tedavisi başlanmış olup halen tedavisi devam etmektedir.



Şekil 7.

Olgu 9'a ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral yaygın milier opasiteler. Tedavi sonrası akciğer grafisinde milier opasiteler tamamen regrese

Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

Olgu 10

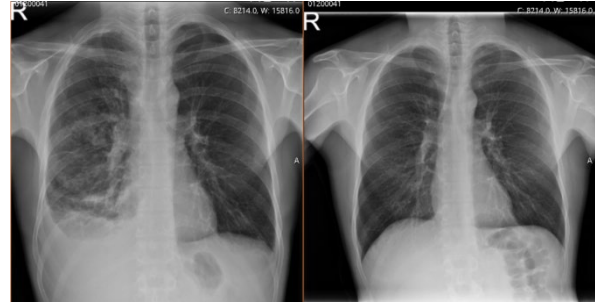
33 yaşında erkek hasta, Nöro-Behçet hastalığı tanısıyla 2017 yılında TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesi yapılan TDT 10 mm olarak ölçülmüş ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 9 ay boyunca INH ile koruyucu ilaç tedavisi uygulanmıştır. Eylül 2021 ayında ateş şikayeti ile başvurmuş olup, babasının 2 aydır akciğer tüberkülozu tanısıyla tedavi aldığı öğrenilmiştir. Kontrol TDT 20 mm olarak ölçülmüş, balgam örneklerinde *M. tuberculosis* üremesi saptanmamıştır. Toraks BT'de, subkarinal mesafede 3.5x2.5 cm boyutunda, paratrakeal alanda ise 2x1.5 cm boyutunda mediastende lenf nodu ile uyumlu yumuşak doku dansiteleri ve sağ akciğer üst ve orta zon posteriora silik sınırlı buzlu cam dansiteleri izlenmiş, sağ akciğer orta lob lateralde, sol akciğer alt lob laterobazalde ise fokal infiltrasyonlar ve 1 cm'den küçük nodüller buzlu cam dansiteleri izlenmiştir. Mevcut bulgular ile hastaya bronkoskopi yapılmış, her iki bronş ağacında, solda daha belirgin inci tanesi şeklinde sert beyaz lezyonlar izlenmiş ancak hasta işlemi tolere edemediği için biyopsi alınamamış, alınan BAL örneğinde *M. tuberculosis* üremesi saptanmamıştır. Mediastinal lenf nodları nedeniyle endobronşiyal ultrasonografi yapılmış ve bronkoskopide de gözlenen inci tanesi şeklinde beyaz lezyonlardan transbronşiyal biyopsi alınmış, patolojik inceleme sonucunda nekrozlaşmayan granülomatoz iltihap saptanmış ve biyopsi örneğinden gönderilen *M. tuberculosis* NAAT pozitif, yayma ve kültür negatif bulunmuştur. Lenf nodlarına yönelik yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri benign olarak sonuçlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastaya tüberküloz hastalığına yönelik 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Ağustos 2022'de diğer immünsüpresif tedavilere rağmen sağ taraflı güç kaybı ve konuşma bozukluğu şikayetleri gelişmesi üzerine infliksimab tedavisine tekrar başlanmış, hasta halen mevcut tedavi ile takip edilmektedir.

Olgu 11

66 yaşında kadın hasta, RA tanısı ile JAK inhibitörü olan barisitinib tedavisi almaktadır. Daha önce biyolojik ajan tedavisi ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik koruyucu ilaç tedavisi öyküsü bulunmaktadır. Barisitinib tedavisinin 4. ayında hastanın boyunda şişlik şikayeti gelişmiştir. Yapılan lenf nodu eksizyonel biyopsisinde, patolojik inceleme sonucu nekrozlaşan granülomatoz iltihap olarak saptanmıştır. Tüberküloz lenadenit tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Hastanın RA tedavisi biyolojik ajanlar dışındaki immünsüpresif tedaviler ile sürmektedir.

Olgu 12

30 yaşında erkek hasta, psoriatik artrit tanısı ile TNF-alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almaktadır. Tedavi başlangıcında çekilen postero-anterior akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiş, TDT 5 mm olarak ölçülmüştür. Latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik koruyucu ilaç tedavisi öyküsü bulunmamaktadır. Tedavinin 12. ayında, PAAG'de sağ hemitoraksta plevral efüzyon (Şekil 8) saptanmıştır. Plevral sıvı örneklemede örneğinde *M. tuberculosis* yayma pozitif ve kültür negatif sonuçlanmıştır. Balgam örneklerinde üreme gözlenmemiştir. Tüberküloz plörezi tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Hastanın eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı şikayetlerinde artış olması nedeniyle 2018 yılında tedavisine TNF-alfa inhibitörü olan etanercept eklenmiş olup tedavisi halen sürmektedir.



Şekil 8.

Olgu 12'ye ait tedavi öncesi akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda plevral efüzyon ve komşuluğunda heterojen radyoopasite. Tedavi sonrası radyolojik bulgular tamamen regrese

Olgu 13

44 yaşında kadın hasta, AS tanısı ile 2014-2016 yılları arasında TNF-alfa inhibitörü olan etanercept ve 2016-2017 yılları arasında diğer bir TNF-alfa inhibitörü olan golimumab tedavisi almıştır. Biyolojik ajan tedavisi öncesinde yapılan TDT 10 mm saptanmış, latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 9 ay boyunca INH ile koruyucu ilaç tedavisi almıştır. 2017 yılında ise TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine geçilmiştir. Tedaviden 60 ay sonra yapılan TDT 17 mm ölçülmesi nedeniyle hastanın tetkikleri istenmiş olup PAAG olağan, balgam örneklerinde yayma pozitif, *M. tuberculosis* kültür ve NAAT negatif sonuçlanmıştır. Tüberküloz hastalığı tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere TB tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Hastanın eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu, kas güçsüzlüğü diğer tedaviler ile kontrol altına alınamamış olup tüberküloz tedavisi idame tedavisi sırasında infliksimab tedavisi yeniden başlanmış ve halen devam edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Tüberküloz, dünya çapında yaygın bir enfeksiyon hastalığı olup, özellikle immünoşüpresif tedaviler alan bireylerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır⁴. TNF- α blokajı granülom yapısında bozulmaya ve mikobakterilerin yayılmasına yol açar. Bu nedenle, TNF antagonist tedavi sonrası tüberküloz (TB) riski belirgin olarak artmaktadır³. Merkezimizde 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki on üç yıllık dönemde biyolojik ajan tedavisi alan 2524 hasta arasından 13 TB vakası gelişmesine (%0.51) ilişkin bulgularımız, biyolojik ajanlarla tedavi gören hastalarda TB riskinin arttığını vurgulamaktadır. Çalışmamızda TB hastalığı saptanan olgular arasında koruyucu tedavi alma oranının düşük olduğu izlendi (% 46.2, 9 ay tedavi süresini tamamlama %30.8). İmmünoşüpresif hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz görülme olasılığı artmasına rağmen, ülkemizden bildirilen serilerden farklı olarak çalışmamızda saptadığımız TB olgularının çoğunluğunu (%69) pulmoner TB vakaları oluşturmakta idi.

Latent tüberküloz enfeksiyonundan aktif tüberküloz hastalığına progresyon için tanımlanan en yeni risk faktörü TNF antagonist tedavilerdir⁵. Anti-TNF tedavileri etki mekanizmalarına göre dörde ayrılır; şimerik fare/insan anti-TNF antikorları (infliximab ve biyobenzerleri), insan veya humanize anti-TNF antikorları (adalimumab, golimumab ve biyobenzerleri), humanize anti-TNF Fab' fragmanları (sertolizumab pegol) ve çözünebilir TNF reseptör füzyon proteinleri (etanercept)⁶.

Kullanılan tedavi seçeneğinin, TNF-alfa blokaj gücü arttıkça TB riski de artmaktadır⁷. Örnek olarak Britanya Romatoloji Derneği, 2005-2008 yılları arasında anti-TNF tedavi alan toplam 10.712 RA hastasında TB insidans hızını 118/100.000 (olarak bildirmiştir⁷). Bu çalışmada etanercept, infliximab ve adalimumab alan hastalarda insidans hızları sırasıyla 53/100.000; 123/100.000 ve 212/100.00 olarak bildirilmiştir⁷. Pek çok çalışmada güçlü TNF blokajı yapan, monoklonal antikor yapıda moleküllerin kullanımı, biyolojik tedavi alan hastalar arasında bile TB riskini arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir^{3,6-8}.

TNF-alfa inhibitörü dışı biyolojik tedaviler ile de TB riski artabilmektedir. Ancak bu konuda bilgiler henüz sınırlı düzeydedir. İnterlökin-6 (IL-6) lenfosit uyarıcı bir faktör olarak enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol oynar⁹. IL-6'nın inhibisyonu viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunma cevabında rol alan doğal ve adaptif bağışıklığın bozulmasına yol açabilir¹⁰. IL-6 blokajı yapan bir monoklonal antikor olan tocilizumab alan 3.800 RA hastasının 4'ünde TB gelişmiş, tocilizumaba atfedilen TB insidans hızı 0.22/ 100 hasta yılı olarak tanımlanmıştır¹¹. Bu nedenle tocilizumab tedavisi alan hastalarda da tedavi

öncesi ve sonrasında TB yönünden tarama ve takip yapılması önerilmektedir¹¹. B- lenfosit yüzey belirteci CD-20 şimerik monoklonal antikor olan Rituxumab için TB gelişim riskinin, TNF-alfa blokerlerinden daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. 980 hastanın en az bir doz rituximab tedavisi aldığı bir çalışmada TB vakası gözlenmemiştir¹². Ancak olgu bazında vaka bildirimleri bulunmaktadır¹³⁻¹⁵. Çalışmamızda gözlenen vakaların bir tanesinde rituximab kullanımı mevcuttur. Bu yönüyle literatürde az sayıda bildirilen rituximab sonrası TB vakalarına bir ek de bu seride yer almaktadır. Janus kinaz inhibitörleri (JAK inhibitörleri; tofacitinib, baricitinib, vb), RA tedavisindeki sitokin sinyal yollarını bloke etmektedir. JAK inhibitörleri ile de TB riskinde artış gözlenmektedir. Tofacitinib ile tedavi edilen 5.671 hastanın yer aldığı bir çalışmada, tüberkülozun (insidans hızı 0.21 (%95 CI: 0.14 – 0.30) en sık gözlenen fırsatçı enfeksiyon olduğu bildirilmiştir¹⁶. Baricitinib tedavisi alan hastalarda (n=3.492) fırsatçı enfeksiyon gelişim riskini değerlendiren yeni bir çalışmada ise tüberküloz insidans hızı 0.1/100 hasta-yıl (%95 CI: 0.1 – 0.2) olarak belirlenmiştir¹⁷. Çalışmamızda gözlenen 13 TB olgusunun, 3'ü anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanımına bağlı olduğu izlendi. Bunların 1'i tocilizumab, 1', baricitinib, 1'i rituximab kullanımı sonrası gelişen sırasıyla, ekstrapulmoner, ekstrapulmoner ve pulmoner TB olgularıydı. Rituximab ve tocilizumab kullanımı sonrası TB gelişimi 28. ve 20. aylarda gözlenirken, baricitinib sonrası, daha erken dönemde, 4. ayda TB gelişimi gözlemlendi.

Ülkemizde ise 2002 ile 2013 yılları arasında farklı zaman kesitlerinde, farklı illerden bildirilen serilerde TNF antagonist tedavi sonrası aktif TB insidans hızı, 2005 ve 2007 yılları arasında Gaziantep'de 833/100.000¹⁸, 2005-2008 yılları arasında Adana'da 1.600/100.000¹⁹, İstanbul Çapa Tıp Fakültesi'nde 2005-2015 yılları arasında takip edilen 1887 hasta için 423/100.000²⁰ ve İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2003-2013 yılları arasında takip edilen 1.964 hastada 466/100.000²¹ arasında değiştiği izlenmektedir. Kısacık ve arkadaşları Türkiye'de, 2002-2012 yılları arasında, toplam 15 merkezde TNF-alfa inhibitör tedavi alan 10.434 hasta için tüberküloz insidans hızını 690/100.000 olarak bildirmiştir⁸. Çalışmamızda, 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki on üç yıllık dönemde biyolojik ajan tedavisi alan hastalarımızda tüberküloz insidans hızı, daha önceki on yılda bildirilen sonuçlarla benzer şekilde, 515/100.000 olarak saptanmıştır. Biyolojik tedavi başladıktan sonra aktif tüberküloz hastalığı gelişmesi için geçen sürenin, daha önceki çalışmalarla (yaklaşık 25 - 26 ay) benzer şekilde 28.0 ay olduğunu gözledik^{20,21}.

Çalışmamızda saptadığımız TB hastalarımızda koruyucu tedavi alma oranı % 46.2 idi. Ancak, yeterli

Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

süre (9 ay) koruyucu tedavi alma oranının % 30.8 olduğu, %15.4 olgumuzun ise önerilen tedavi süresinden daha kısa süre izoniazid kullandığı izlendi. TNF-alfa inhibitör tedavi alan hastaların derlendiği araştırmalarda koruyucu tedavi alma oranı Çağatay ve arkadaşlarının araştırmasında, %86²⁰; Börekçi ve arkadaşlarının araştırmasında %63.6 olarak bildirilmişti²¹. Börekçi ve arkadaşları, koruyucu tedavi alan 1250 hastanın 8'inde, koruyucu tedavi almayan 714 hastanın 8'inde TB geliştiğini gözlenmiş ve iki grup arasında TB gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0. 3)²¹. Kısacık ve arkadaşlarının, toplam 15 merkezden TNF-alfa inhibitör tedavi alan 10.434 hastayı incelediği araştırmasında, yetersiz süre ve düzensiz izoniazid kullanımı TB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü (OR: 3.15, %95 CI: 1.43 – 6.90, p=0.004) olarak tanımlanmıştır⁸.

İmmünsüpresif olgularda gelişen tüberküloz vakalarında ekstrapulmoner tutulum sıklığının daha fazla olduğu gözlenmektedir. TB tanısı alan hastalarımızın %69'unda pulmoner, %31'inde ekstrapulmoner tutulum saptandı. Oysa ki, Çağatay ve arkadaşlarının araştırmasında, ekstrapulmoner TB oranı %54.5²⁰; Kısacık ve arkadaşlarının toplam 15 merkezden hastaları incelediği araştırmasında ise %53 olduğu gözlenmiştir⁸.

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında, biyolojik ajan kullanım dağılım yüzdesi tüm çalışma evreninde kaydedilmemiştir. Bu nedenle farklı biyolojik ajanlarda gelişen tüberküloz insidans hızları hesaplanamamıştır. Aktif tüberküloz gelişen hastaların %38,5'inde biyolojik ajan ile tedavi öncesi PPD değeri dosya bilgilerinde yer almadığı için değerlendirilememiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda koruyucu tedavi endikasyonu olup olmadığı bu verilerle değerlendirilememiştir. Ancak araştırmamız, ülkemizde tek merkezde bildirilen örneklem büyüklükleri ile karşılaştırıldığında oldukça büyük bir seride tüberküloz insidans hızını tanımlama imkanı vermiştir. Ayrıca, literatürde rituximab tedavisi alırken bildirilen az sayıdaki tüberküloz olgusundan biri, araştırma popülasyonumuz içerisinde yer almaktadır.

Sonuç olarak, hastanemizde, 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki dönemde biyolojik tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidans hızının 515/100.000 olduğu izlenmiştir. TB hastalığı saptanan olgular arasında koruyucu tedavi alma oranının düşüktür. İmmünsüpresif hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz görülme olasılığı artmasına rağmen, araştırmamızda saptadığımız TB olguları arasında pulmoner tüberküloz olgularının dominansı dikkatimi çekmiştir. TNF-alfa blokeri haricinde barisitininib, tocilizumab ve rituximab kullanımı ile de tüberküloz gelişim riski artmaktadır. Biyolojik ajan tedavileri ile ilişkili tüberküloz vakalarımızın biri IL-6 resptör antikoruna tocilizumab kullanımı, biri janus kinaz inhibitörü

barisitininib, biri de CD-20 monoklonal antikoruna rituksimab kullanımı ile ilişkilidir. Özellikle, rituximab kullanımı ile tüberküloz gelişim riski az görülmekle birlikte, olgularımız arasında bir hastada bu risk faktörü dikkatimiz çekmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde anti-TNF tedavi alan hastalarda TB yönetim algoritması açıkça tanımlanmıştır. Rehberin bu bölümü anti-TNF dışı biyolojik tedaviler ile ilişkili TB yönetimini de kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 07.11.2023
Karar No: 2023-23/7

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, AU, ED, FC, TB, ED, MK, YP.; Veri toplama ve işleme: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, ÖAG; Analiz ve verilerin yorumlanması: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, YP; Makalenin yazılması: AGD, BNC, MTY.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının makale içeriği ile ilgili bir çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sinem S, Kemal N. Romatolojide biyolojik ajanların kullanımı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;2(2):34-45.
2. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):691-702.
3. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-1206.
4. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1168-1176.
5. Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211-1226.
6. Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(12):939-956.
7. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522-528.
8. Kısacık B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016;43(3):524-529.
9. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457.
10. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997.
11. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in

- Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):491-498.
12. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, et al. Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From the SUNSTONE Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;71(8):993-1003.
 13. Sohal R, Sohal S, Wazir A, Lee M. Rituximab-Associated Reactivation of Tuberculosis. *Am J Ther*. 2020;29(1):e113-e115.
 14. Ulusoy H, Acar Cakan Ö, Tuna T. Tuberculosis Arthritis in the Wrist While Using Rituximab for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:203-206.
 15. Gazaix-Fontaine E, Ottaviani S, Dieudé P. Pleural tuberculosis under rituximab therapy for anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):338-339.
 16. Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1133-1138.
 17. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1290-1297.
 18. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):421-426.
 19. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1083-1086.
 20. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668-1675.
 21. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration*. 2015;90(3):191-198.

Antihypertensive Treatment Approaches and Oxidant-Antioxidant System Relationship in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients*

Alparslan ERSOY¹, Muge EREK ERSÖZEN², Canan ERSOY³, Emre SARANDOL⁴

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Bursa, Türkiye.

² Eskişehir City Hospital, Nephrology Division, Eskişehir, Türkiye.

³ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Bursa, Türkiye.

⁴ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

A relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress has been shown in the pathogenesis of diabetes and/or hypertension. Antihypertensive drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEi], angiotensin II type 1 receptor blockers [ARB], and third-generation beta-blockers) can improve oxidative stress. This study evaluated the effects of losartan (ARB) treatment alone and combined with cilazapril (ACEi) or carvedilol on oxidative stress and antioxidants in hypertensive type 2 diabetic patients. Thirty of 56 patients completed the study. All patients received 50 mg losartan daily for 6 weeks, then were randomised into three groups for 6 weeks. In the first group, losartan was increased to 100 mg/day, and in the second and third groups, carvedilol or cilazapril was added to losartan 50 mg/day treatment, respectively. Apolipoprotein B malondialdehyde (basal and Δ -MDA), serum paraoxonase (PON) and arylesterase (AE), erythrocyte superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (Gpx) parameters were studied. The characteristics of the three groups were comparable ($p>0.05$). Blood pressure (BP) decreased significantly in all three groups before and after randomisation in the six-week periods. The largest BP decrease was seen in the ARB+ACEi group (systolic BP: 16.5 \pm 7.4 mmHg, diastolic BP: 10.5 \pm 2.8 mmHg), and the smallest decrease was seen in the high-dose ARB group (systolic BP: 9 \pm 6.1 mmHg, diastolic BP: 3 \pm 4.8 mmHg). Throughout the study, no significant changes were detected in basal and Δ -MDA levels and SOD, Gpx, PON and AE activities in inter- and intra-group comparisons. Our observations showed that different antihypertensive therapy approaches effectively lowered BP in hypertensive type 2 diabetics but did not affect oxidant and antioxidant systems in the short term.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. Hypertension. Antihypertensive agents. Oxidative stress. Antioxidants. Losartan. Cilazapril. Carvedilol.

Hipertansif Tip 2 Diyabetik Hastalarda Antihipertansif Tedavi Yaklaşımları ve Oksidan-Antioksidan Sistem İlişkisi

ÖZET

Diyabet ve/veya hipertansiyon patogeneğinde endotel disfonksiyonu ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Antihipertansif ilaçlar (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri [ACEi], anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri [ARB] ve üçüncü nesil beta blokerler) oksidatif stresi iyileştirebilirler. Bu çalışmada losartan (ARB) tedavisinin tek başına ve silazapril (ACEi) veya karvedilol ile birlikte kullanımının, hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda oksidatif stres ve antioksidanlar üzerindeki etkilerini değerlendirildi. Elli altı hastadan 30'u çalışmayı tamamladı. Tüm hastalar 6 hafta boyunca günlük 50 mg losartan aldı, sonra altı hafta için 3 gruba randomize edildiler. İlk grupta losartan 100 mg/gün'e çıkıldı, ikinci ve üçüncü gruplarda losartan 50 mg/gün tedavisine sırasıyla karvedilol veya silazapril eklendi. Apo B-içeren lipoproteinlerin malondialdehit (bazal ve Δ -MDA), paraoksonaz (PON), arilesteraz (AE), eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (Gpx) parametreleri çalışıldı. Üç grubun karakteristikleri karşılaştırılabilir ($p>0.05$). Her üç grupta da randomizasyon öncesi ve sonrası altışar haftalık dönemlerde kan basınçları (KB) anlamlı şekilde azaldı ($p<0.05$). En fazla KB düşüşü ARB+ACEi grubunda (sistolik KB: 16.5 \pm 7.4 mmHg, diyastolik KB: 10.5 \pm 2.8 mmHg) ve en küçük düşüş yüksek doz ARB grubunda (sistolik KB: 9 \pm 6.1 mmHg, diyastolik KB: 3 \pm 4.8 mmHg) görüldü. Çalışma boyunca gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda bazal ve Δ -MDA, SOD, Gpx, PON ve AE aktivitelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Gözlemlerimiz hipertansif tip 2 diyabetiklerde farklı antihipertansif terapi yaklaşımlarının KB'ni düşürmede etkili olduklarını fakat kısa dönemde oksidan ve antioksidan sistemleri etkilemediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus. Hipertansiyon. Antihipertansif ilaçlar. Oksidatif stres. Antioksidanlar. Losartan. Silazapril. Karvedilol.

Date Received: November 20, 2024
Date Accepted: December 05, 2024

Dr. Alparslan ERSOY
Bursa Uludağ University Faculty of
Medicine, Department of Nephrology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 532 789 79 58
E-mail: alpersoy@uludag.edu.tr

* Presented as an oral
presentation at the "52nd
Congress of the European-
Renal-Association-European-
Dialysis-and-Transplant-
Association (May 28-31, 2015,
London, ENGLAND).

Authors' ORCID Information:

Alparslan ERSOY: 0000-0002-0710-0923
Müge EREK ERSÖZEN: 0009-0005-9334-9459
Canan ERSOY: 0000-0002-4672-7681
Emre SARANDOL: 0000-0002-2593-7196

Oxidative stress may have a critical role in endothelial dysfunction in diabetic and/or hypertensive patients^{1,2}. Chronic hyperglycemia and dyslipidemia in diabetic patients lead to oxidative stress and persistent inflammation through the production of reactive oxygen species (ROS) and accelerate the loss of renal function³. In addition to hemodynamic factors such as hypertension and hyperfiltration, chronic inflammation, insulin resistance, and adipokine dysregulation also play a role in renal damage associated with metabolic syndrome. Furthermore, persistent chronic inflammation is associated with endothelial dysfunction and increased sympathetic activity⁴. Although hypertension is common in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), most of them do not have clinical signs of kidney damage in the early stages⁵. In addition to glycemic control in patients with T2DM, reasonable blood pressure (BP) control also reduces the risk of developing cardiovascular disease and diabetic microvascular complications, which are the leading causes of death⁶.

Treatment of hypertension in patients with T2DM includes lifestyle changes and pharmacological treatment. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) antagonists, calcium channel blockers (CCB), thiazide and thiazide-like diuretics, and beta-blockers can be used alone or in appropriate combinations to control BP. However, the presence of renal dysfunction and proteinuria in the patient makes RAAS antagonists the first-line treatment due to their renal protection and cardiovascular advantages. RAAS antagonists can be combined with CCB or diuretics⁷. However, combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB) may result in a higher rate of adverse renal outcomes than monotherapy alone⁸. Despite some metabolic adverse effects of other beta-blockers (propranolol, metoprolol, atenolol, etc.)^{9,10}, carvedilol, a nonselective beta- and alpha1-blocker, may not have adverse effects on glucose control¹¹. The relationship between oxidative stress and vascular damage in hypertension may be significant even in the selection of antihypertensive drugs^{12,13}. ACEi, ARB, and third-generation beta-blockers, including carvedilol, used alone or in combination, may have beneficial effects on oxidative stress beyond their antihypertensive and antiproteinuric properties, but the literature data on this subject are limited. This study evaluated the short-term impact of losartan alone and high-dose losartan and losartan-cilazapril (ACEi) or carvedilol combination on oxidative stress and antioxidant markers in hypertensive type 2 diabetic patients.

Material and Method

Patient selection

In this study, adult patients diagnosed with (T2DM) who applied for hypertension treatment were evaluated. Eighty-eight patients were enrolled in the study. Exclusion criteria were history of hypersensitivity and allergy to ACEi, ARB or beta-blockers, heart failure, arrhythmias, acute coronary syndrome, bradycardia (pulse rate 50 beats/min), history of thromboembolic event, chronic obstructive pulmonary disease or bronchial asthma, pregnancy, lactation, acute infection or inflammation, dehydration, renal artery stenosis, hyperkalemia (>5.5 mmol/L), use of immunosuppressive drugs, overt proteinuria (>300 mg/d), Stage 3 hypertension (≥ 180 and/or ≥ 110 mmHg) and Stage 4 chronic kidney disease (creatinine clearance <30 mL/min/1.73 m²). The local ethics committee approved the study protocol. Informed consent was obtained from all patients before the study. Of the 32 patients, 25 did not meet the acceptance criteria, three did not accept to be included in the study, and four were excluded for other reasons. Fifty-six patients who met the study criteria were included in the study.

Study design

After a 2-week follow-up period, all patients received losartan 50 mg/day as a single dose for 6 weeks. Then, patients were randomized sequentially into three groups at the end of the 6th week. Losartan dose was increased to 100 mg/day in the first group (ARB100 group, n: 17), and carvedilol (6.25 to 25 mg/day) was added in the second group (ARB50+C group, n: 21) and cilazapril (1 to 5 mg/day) in the third group (ARB50+ACEi group, n: 18) to losartan 50 mg/day treatment for another 6 weeks. BPs of thirty patients were monitored for 2 weeks. Systolic and diastolic BPs were measured on the right arm using a suitable cuff size after the patient rested for 10 minutes in a sitting position. Three measurements were taken at 2-minute intervals, and their averages were taken. In addition, the patients' heights and weights were measured, and their body mass indexes (BMI=weight/height² formula) were calculated.

If potassium levels were below 5.5 mmol/L during follow-up and creatinine levels did not increase by more than 30% from baseline, drug doses were increased for BP control. After randomization, 17 patients were included in the 1st group (losartan 100 mg). Three patients dropped out of the study; one had inadequate BP control. Three patients did not continue in the study for other reasons. Twenty-one patients were included in the 2nd group (losartan 50 mg + carvedilol 6.25-25 mg). 4 patients dropped out of the study. 2 patients had drug intolerance. Four patients did not continue in the study for other reasons.

Antihypertensive Drugs and Oxidant-Antioxidant System

Eighteen patients were included in the 3rd group (losartan 50 mg + cilazapril 1-5 mg). 2 patients dropped out of the study. 2 patients had drug intolerance. Four patients did not continue in the study for other reasons.

Ten patients in each of the three groups completed the study. The findings of 30 patients who completed the 3-month treatment period were examined. Thirty patients (15 males, 15 females, mean age 58.9±8.73 years, range 45-76) who were hypertensive (systolic and diastolic BP ranges: 140-170 and 85-99 mmHg, respectively) and who had not used any antihypertensive and/or beta-blocker drugs in the last 3 months were included in the study. The known mean duration of diabetes and hypertension were 10.2±5.1 and 8.2±6.8 years, respectively. Patients received oral antidiabetic (n: 21) or insulin (n: 9) treatment and diet for diabetes mellitus.

Laboratory assessments

Fasting blood samples were collected from all patients 2 weeks before treatment (week -2), immediately before treatment (week 0), at week 6 of treatment (week 6), and 6 weeks after randomization to drug groups (week 12). Routine biochemical tests were measured using an autoanalyzer (Aeroset System Abbott, Abbott Laboratories, Diagnostic Department, Illinois, USA) and complete blood count using an autoanalyzer (Abbott Cell-Dyn 3700SL, Abbott Laboratories, Diagnostic Department, Illinois, USA).

Blood was withdrawn from the antecubital vein in the fasting state in EDTA-containing and non-additive tubes and was processed in the laboratory immediately after collection. Sera and plasma were separated by centrifugation at 1,500 g for 10 min. Serum aliquots for paraoxonase/arylesterase measurements were kept at -80 °C until the analyses were performed. A part of the whole blood was frozen for Gpx determination. Red blood cells for SOD determination were washed with saline and frozen after hemolysis. Oxidative status (basal) and oxidizability of apolipoprotein B-containing lipoproteins were studied in plasma within 24 hours.

Paraoxonase activity was determined as described by Eckerson et al.¹⁴. The rate of hydrolysis of paraoxon was measured by monitoring the increase in absorbance at 412 nm at 25 °C. The amount of p-nitrophenol generated was calculated from the molar absorptivity coefficient at pH 10.5, which was 18,290 M⁻¹ cm⁻¹. Phenylacetate was used as a substrate to measure the arylesterase activity. Enzymatic activity was calculated using its molar absorptivity coefficient, 1,310 M⁻¹ cm⁻¹¹⁵. Red blood cell SOD and whole blood Gpx activities were determined using Randox kits (Antrim, UK). Briefly, the determination of SOD activity was based on the production of O₂⁻ anions by the xanthine/xanthine oxidase system. Gpx was

catalyzed by the oxidation of reduced glutathione in the presence of cumene hydroperoxide. Depletion of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate was measured spectrophotometrically at 340 nm. To examine the oxidative status (basal) and oxidizability of apolipoprotein B-containing lipoproteins, this fraction was precipitated with dextran sulfate-magnesium chloride, and then EDTA was removed as described by Zhang et al.¹⁶. The cholesterol concentration of apolipoprotein B-containing lipoprotein fraction was adjusted to 200 mg/mL with phosphate-buffered saline. The MDA level of apolipoprotein B-containing lipoprotein fraction was measured before (basal) and after 3-h incubation with copper sulfate (final concentration 50 nmol/L) at 37.8 °C. The basal value was subtracted from the 3 h value to obtain ΔMDA. Basal MDA represented the basal oxidative status of the apolipoprotein B-containing lipoprotein fraction, whereas ΔMDA represented the degree of oxidative modification (peroxidation capacity)¹⁷. MDA levels in this fraction were determined by the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay. MDA produced by the hydrolysis of lipid hydroperoxides heated under acid conditions reacts with TBA to form a complex that absorbs maximally at 532 nm. The complex was measured after extraction into butanol and quantified against MDA standards generated from 1,1V,3,3V tetraethoxypropane, which gave equimolar amounts of MDA under the same reaction conditions¹⁸. The final results were given as nmol MDA/mg cholesterol¹⁹.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows (version 29.0.0, IBM SPSS Statistics) licensed package program. Numerical variables were given as arithmetic mean and standard deviation. Fisher-Freeman-Halton exact test was used to compare categorical variables between groups. A non-parametric Wilcoxon signed-rank test was used to compare numerical variables within groups. In comparing differences between groups, pre-treatment and post-treatment values were divided by pre-treatment values, and percentage changes were calculated. The Kruskal-Wallis test was used to compare groups. In the case of significance, the Mann-Whitney U test was used to compare groups. P<0.05 was accepted for statistical significance.

Results

Age, gender, diabetes and hypertension durations, oral antidiabetic drug, and insulin usage among the three groups were comparable (p>0.05). Other studied basal laboratory values were given in Table I.

No significant change was found in the BP values of the groups in the drug-free period (week -2 vs 0). In

the comparison between the groups, systolic ($p=0.015$) and diastolic ($p=0.033$) BP values of the ARB50+C group, and only diastolic BP values of the ARB50+ACEi group ($p=0.025$) were significantly lower compared to the ARB100 group at week 12. In all three groups, systolic and diastolic BPs decreased significantly ($p<0.05$) during the losartan 50 mg daily treatment period (week 0 vs 6) and in the post-randomization period (week 6 vs 12). Only in the ARB100 group was the decrease in diastolic BP not significant in week 12 compared to week 6 ($p=0.083$) (Table II). At the end of the post-randomization treatment period, the most significant decrease in BPs was seen in the ARB50+ACEi group (systolic BP: 16.5 ± 7.4 mmHg, diastolic BP: 10.5 ± 2.8 mmHg), and the smallest decreases in the ARB100 group (systolic BP: 9.0 ± 6.1 mmHg, diastolic BP: 3.0 ± 4.8 mmHg). In the ARB50+C group, systolic and diastolic BP decreased by 13.0 ± 7.4 mmHg and 8.5 ± 7.1 mmHg, respectively.

Table I. The baseline characteristics of patients (week -2)

| Variables | ARB100 group (n: 10) | ARB50+C group (n: 10) | ARB50+ACEi group (n: 10) | P-value |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Age (years) | 56.4±7.3 | 56.8±8.3 | 63.7±9.1 | 0.145 |
| Gender (M/F) | 3/7 | 5/5 | 7/3 | 0.262 |
| DM duration (years) | 9.9±4.1 | 10.8±5.5 | 9.9±5.9 | 0.777 |
| HT duration (years) | 9.6±6.3 | 6.5±4.5 | 8.7±9.2 | 0.503 |
| OAD/insulin usage (n) | 7/3 | 6/4 | 8/2 | 0.879 |
| Weight (kg) | 85.6±13.6 | 74.0±9.9 | 81.4±12.3 | 0.163 |
| BMI (kg/m ²) | 32.0±3.3 | 29.0±3.7 | 30.6±5.9 | 0.465 |
| Systolic BP (mmHg) | 149.5±4.9 | 148.5±9.4 | 152.2±5.4 | 0.319 |
| Diastolic BP (mmHg) | 91.9±4.0 | 93.3±3.7 | 93.1±4.2 | 0.756 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.3±2.1 | 13.7±1.2 | 13.8±1.24 | 0.890 |
| SCr (mg/dL) | 0.97±0.27 | 1.10±0.34 | 1.14±0.23 | 0.238 |
| Na ⁺ (mmol/L) | 139.1±2.5 | 141.7±4.6 | 141.0±1.6 | 0.194 |
| K ⁺ (mmol/L) | 4.55±0.37 | 4.71±0.49 | 4.57±0.43 | 0.875 |
| FPG (mg/dL) | 186.0±54.7 | 161.8±62.1 | 138.8±15.2 | 0.116 |
| 2h PG (mg/dL) | 268.4±64.1 | 219.3±110.4 | 228.7±54.1 | 0.155 |
| HbA1c (%) | 9.02±1.28 | 8.26±1.91 | 7.83±1.55 | 0.215 |
| T-chole (mg/dL) | 213±53 | 199±54 | 179±36 | 0.255 |
| LDL-chole (mg/dL) | 138±39 | 135±48 | 108±22 | 0.163 |
| TG (mg/dL) | 142±60 | 144±78 | 130±77 | 0.717 |

ARB: angiotensin II type 1 receptor blocker; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; C: carvedilol; M: male; F: female; DM: diabetes mellitus; HT: hypertension; OAD: oral antidiabetic agent; BMI: body mass index; BP: blood pressure; SCr: serum creatinine; Na⁺: sodium; K⁺: potassium; FPG: fasting plasma glucose; 2h PG: 2-hour plasma glucose; HbA1c: hemoglobin A1c; T-chole: total cholesterol; LDL-chole: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglyceride.

The three groups' weight and BMI values, fasting plasma glucose, serum creatinine, potassium, and sodium levels were comparable. In intragroup comparisons, mean weight ($p=0.013$) and BMI

($p=0.011$) values decreased significantly in the ARB100 group at week 12 compared to week 6. In the ARB50+ACEi group, these values decreased significantly in week 6 compared to week 0 ($p=0.005$) but did not change in week 12. Fasting plasma glucose, serum creatinine, potassium, and sodium levels did not change significantly during the treatment periods in all three groups (Table II). After 12 weeks, 2-hour plasma glucose and HbA1c levels in the ARB100, ARB50+C and ARB50+ACEi groups were 193 ± 26 , 177 ± 44 and 219 ± 70 mg/dL and 7.56 ± 0.91 , 7.48 ± 1.39 and $6.91\pm 0.79\%$, respectively. There was no significant difference in these values between the groups. When baseline (week -2) values were compared, 2-hour plasma glucose ($p=0.005$) and HbA1c ($p=0.017$) levels decreased significantly in the ARB100 group. The changes in the ARB50+C group were insignificant. Only the HbA1c level decreased significantly in the ARB50+ACEi group ($p=0.028$).

Table II. Changes in laboratory parameters of the three groups throughout the study

| Variables | Period | ARB100 group (n: 10) | ARB50+C group (n: 10) | ARB50+ACEi group (n: 10) | P-value |
|--------------------------|---------|----------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Weight (kg) | Week 0 | 83.5±13.5 | 73.3±9.5 | 81.3±12.7 | 0.180 |
| | Week 6 | 82.1±13.2 | 72.8±9.5 | 79.2±12.0 | 0.242 |
| | Week 12 | 80.7±13.4 | 71.8±10.1 | 78.8±11.9 | 0.246 |
| BMI (kg/m ²) | Week 0 | 31.2±3.15 | 29.2±3.82 | 30.7±6.27 | 0.620 |
| | Week 6 | 30.8±2.97 | 29.0±3.49 | 28.8±6.59 | 0.670 |
| | Week 12 | 30.0±3.16 | 28.5±3.89 | 29.8±5.99 | 0.910 |
| Systolic BP (mmHg) | Week 0 | 147±7.1 | 145±7.0 | 150±5.9 | 0.169 |
| | Week 6 | 136±6.5 | 133±6.7 | 138±5.7 | 0.195 |
| | Week 12 | 127±4.8 | 120±8.1 | 122±9.1 | 0.045 |
| Diastolic BP (mmHg) | Week 0 | 89±5.6 | 89±5.7 | 93±4.1 | 0.132 |
| | Week 6 | 81±3.1 | 81±6.2 | 83±4.2 | 0.431 |
| | Week 12 | 78±4.2 | 73±9.1 | 72±5.4 | 0.044 |
| FPG (mg/dL) | Week 0 | 147±22 | 167±61 | 153±23 | 0.703 |
| | Week 6 | 154±46 | 163±42 | 139±17 | 0.562 |
| | Week 12 | 133±26 | 149±43 | 140±28 | 0.884 |
| SCr (mg/dL) | Week 0 | 0.93±0.28 | 1.17±0.40 | 1.11±0.21 | 0.140 |
| | Week 6 | 0.96±0.30 | 1.10±0.33 | 1.13±0.20 | 0.243 |
| | Week 12 | 0.99±0.29 | 1.13±0.34 | 1.13±0.26 | 0.278 |
| K ⁺ (mmol/L) | Week 0 | 4.78±0.42 | 4.82±0.38 | 4.57±0.36 | 0.356 |
| | Week 6 | 4.78±0.36 | 4.72±0.48 | 4.50±0.23 | 0.205 |
| | Week 12 | 4.61±0.31 | 4.61±0.36 | 4.76±0.41 | 0.457 |
| Na ⁺ (mmol/L) | Week 0 | 140.9±3.54 | 141.9±2.46 | 142.1±3.31 | 0.599 |
| | Week 6 | 141.5±3.71 | 140.9±3.63 | 143.1±3.54 | 0.507 |
| | Week 12 | 141.1±4.40 | 140.9±3.51 | 143.2±2.34 | 0.233 |

ARB: angiotensin II type 1 receptor blocker; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; C: carvedilol; BMI: body mass index; BP: blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; SCr: serum creatinine; K⁺: potassium; Na⁺: sodium.

Antihypertensive Drugs and Oxidant-Antioxidant System

Basal-MDA and Δ -MDA levels, SOD, Gpx, PON, and AE activities of 30 patients did not change significantly both during the 2-week drug-free period and the 6-week 50 mg losartan treatment period. The baseline values of the three groups at week 6 were similar. When the baseline values before randomization (week 6) were compared in the three groups, no significant difference was found in week 12. There was no difference between the changes in the ARB100, ARB50+C, and ARB50+ACEi groups after six weeks of treatment. No statistical significance was observed when the changes in the ARB50 (n: 30) and treatment periods of the three groups were compared (Table III).

The 30 patients who could continue the study tolerated the treatment regimens well. No significant increase in serum potassium and creatinine levels or hypotension was observed during the study in these patients.

Discussion and Conclusion

Our study showed that losartan (ARB) treatment alone/increased doses and combined with cilazapril (ACEi) or carvedilol (third-generation beta-blocker) significantly reduced BP in patients with type 2 diabetes and hypertension without any significant side effects. The most significant decrease in BPs was observed in the ARB50+ACEi group. However, these antihypertensive treatment protocols did not affect antioxidant and oxidant systems for 3 months.

The choice of antihypertensive drugs in diabetic patients should be individualized according to

proteinuria, renal function, and other factors. Although all major classes of antihypertensive medications provide cardiovascular benefits in type 2 diabetes, RAAS antagonists are preferred because of their renoprotection, improvement in insulin resistance, and other favourable metabolic effects^{20,21}. The 2023 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) guideline emphasizes the importance of initiating dual combination therapy, one of which is a RAS blocker, in diabetic hypertensives to achieve BP targets. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor analogs may help improve BP control along with glucose control, even in patients receiving multiple antihypertensive therapies. The newer nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) finerenone may be considered²⁰.

In dual RAAS blockade, ACE inhibition reduces circulating and tissue AII and increases bradykinin, which promotes nitric oxide production, and ARBs completely block AT1 receptors and may also activate AT2 receptors²². The combination of ACEi and ARBs is not recommended, mainly because of the risk of hyperkalaemia. Prolonged hypotensive episodes may adversely affect the kidneys, possibly in patients with reduced renal autoregulatory capacity⁸. Dual RAAS blockade may be an option in patients with advanced proteinuric nephropathy^{23,24}. However, its effect on CKD outcome is unclear²³. Another study also found that combining ACEi and ARBs reduced albuminuria in patients with proteinuric diabetic kidney disease but did not slow disease progression in the long term²⁵. Dual RAAS blockade may slow or prevent renal

Table III. The changes in oxidant and anti-oxidant systems of patients throughout the study

| Drug | Period | PON (U/L) | AE (kU/L) | SOD (U/g Hb) | Gpx (U/g Hb) | Basal MDA (nmol MDA/mg chol) | Δ MDA (nmol MDA/mg chol) |
|--------------------------|----------------|-------------|------------|--------------|--------------|------------------------------|---------------------------------|
| ARB50 group (n: 30) | Week -2 | 181.3±105.1 | 104.1±61.1 | 1042.0±552.7 | 13.2±8.9 | 45.212.4 | 44.9±26.4 |
| | Week 0 | 205.6±108.9 | 91.3±30.9 | 1231.2±791.5 | 20.3±54.0 | 44.1±19.2 | 40.1±30.7 |
| | Week 6 | 200.9±102.9 | 95.8±24.4 | 1263.9±654.2 | 15.3±11.5 | 46.2±19.3 | 62.1±29.5 |
| | 0-6 weeks (%) | 13.6±86.3 | 12.7±41.4 | 23.0±67.9 | 192.9±725.1 | 14.3±49.3 | 185.8±364.4 |
| ARB100 group (n: 10) | Week 6 | 247.6±119.7 | 101.6±27.0 | 1315.9±658.2 | 15.8±15.1 | 52.7±26.0 | 71.2±22.6 |
| | Week 12 | 241.2±125.4 | 103.5±27.6 | 1102.8±414.4 | 16.2±5.5 | 43.9±12.4 | 78.2±21.3 |
| | 6-12 weeks (%) | -1.80±18.75 | 5.11±32.11 | -6.54±31.25 | 259.43±493.3 | -2.30±53.40 | 13.1±20.6 |
| ARB50+C group (n: 10) | Week 6 | 195.3±110.5 | 93.0±25.0 | 1322.9±887.6 | 13.2±10.4 | 42.5±18.0 | 46.0±34.3 |
| | Week 12 | 226.0±138.3 | 95.1±22.7 | 1344.2±688.0 | 13.8±12.0 | 48.7±15.5 | 55.7±37.8 |
| | 6-12 weeks (%) | 24.39±41.50 | 4.22±16.74 | 20.56±70.21 | 24.11±70.87 | 40.57±112.92 | 20.7±24.5 |
| ARB50+ACEi group (n: 10) | Week 6 | 159.8±56.9 | 92.7±22.6 | 1153.0±370.7 | 17.0±9.0 | 43.5±11.4 | 69.3±26.3 |
| | Week 12 | 151.8±57.2 | 90.8±25.5 | 1084.1±270.3 | 12.6±7.7 | 46.0±11.4 | 77.2±23.9 |
| | 6-12 weeks (%) | -3.58±20.26 | -2.92±7.74 | -3.91±9.19 | -18.31±42.12 | 9.50±29.62 | 15.3±23.9 |

PON: paraoxonase activity; AE: arylesterase activity; SOD: erythrocyte superoxide dismutase; Gpx: glutathione peroxidase; MDA: malondialdehyde; Hb: hemoglobin; chol: cholesterol; ARB: angiotensin II type 1 receptor blocker; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; C: carvedilol.

function loss, particularly in diabetic CKD patients at high cardiovascular risk, but adverse events should be closely monitored^{26,27}. Our study focused on the effects of different regimens on antioxidant and oxidant systems, and no significant renal events were observed in our cohort at 3-month follow-up. Nevertheless, our analysis of renal outcomes of these different protocols up to 1 year is ongoing in this context.

Dysregulated ROS production (oxidative stress) in humans and experimental models influences cellular processes in systems that contribute to the increase in BP in the development of hypertension (such as the cardiovascular, renal, immune, and central nervous systems or RAAS)^{28,29}. Regulation of RAAS, which controls BP, activation of the immune system that triggers inflammation, and production of ROS leading to oxidative stress and redox-sensitive signalling play a role in the pathogenesis of hypertension³⁰. A study on redox imbalance in hypertensive patients found decreased levels of catalase, glutathione, and MDA and increased levels of Gpx and ceruloplasmin in hypertensives compared with controls³¹. Oxidative stress may be a result of vascular damage observed in hypertension. In a study in hypertensive individuals, when 50 mg atenolol was given with 12.5 mg hydrochlorothiazide without any antioxidant for three months, the increase in serum MDA levels was reduced with the decrease in BP, and the reduction in SOD, Gpx, vitamins E and C was increased³². On the contrary, another study showed that oxidative stress did not increase in treated and untreated hypertensive patients compared to normotensive patients³³. Since our study did not include a healthy control and non-diabetic hypertensive group, comparing the oxidant and antioxidant status of hypertensive patients with or without T2DM with normotensive individuals was impossible.

RAAS antagonists improve endothelial function and prevent vascular remodelling, reducing cardiovascular risk. ACEi and ARBs improve endothelium-dependent vasodilation by stimulating antioxidant effects and NO release^{34,35}. The renin blocker aliskiren exhibits antioxidant properties by reducing the increase in ROS produced by RAAS³⁶. Nebivolol is a third-generation beta-blocker and is highly selective for the beta1-adrenoceptor³⁷. CCB and nebivolol may also improve endothelial function, but classical beta-blockers are ineffective. Carvedilol may also improve endothelial function as a scavenger of oxygen-free radicals^{35,38}.

There are numerous studies supporting the antioxidant properties of antihypertensive drugs. These drug groups include some beta-blockers such as propranolol, nebivolol, carvedilol and celiprolol (but not atenolol), a CCB amlodipine, enalapril and other ACEi (SH-containing captopril, lisinopril and

zofenopril)³⁹. Positive changes in oxidative stress by-products and/or antioxidative enzymatic mechanisms may also occur independently of the choice of treatment with beta-blockers such as carvedilol and nebivolol, CCBs (lacidipine), RAAS antagonists (thiol-containing ACEi captopril, ARBs candesartan and olmesartan) or non-pharmacological treatment interventions⁴⁰⁻⁴². In a clinical study, adding candesartan to an ACE inhibitor and beta-blocker in patients with heart failure reduced Nt-proBNP and hsCRP but did not alter other markers of inflammation or oxidative stress⁴³.

The results mentioned above were mainly obtained from in vivo and in vitro hypertensive experimental animal models. Administration of 5 mg amlodipine and 1,000 mg vitamin C daily for three months to hypertensive patients reduced oxidative stress and increased antioxidant status to prevent further vascular damage due to oxidative stress⁴⁴. Additionally, even in non-diabetic patients undergoing chronic hemodialysis, 50-100 mg losartan treatment for three months showed positive effects on oxidative stress⁴⁵. After 3 months of nonpharmacological treatment (n: 20, moderate salt restriction and a low-calorie diet if overweight), beta-blocker (n: 36, atenolol, bisoprolol) or ARB (n: 33, telmisartan) treatments (if necessary, addition of hydrochlorothiazide to reach target BP), a decrease in oxidative damage (MDA etc.) and an increase in antioxidant activity (SOD, catalase, Gpx) were observed in 89 hypertensive individuals⁴¹. This effect became more pronounced in 42 individuals after 12 months.

In our study, antihypertensive treatment intervention was performed in two six-week periods. Target BP was achieved in all patients ($\leq 130/80$ mmHg). Only one patient in the ARB50+C group had a BP of 140/95 mmHg at the end of the 12th week. Different combined antihypertensive regimens or adequate BP control did not cause any changes in oxidant and antioxidant system parameters at the end of the 12th week. This negative result may be related to the small number of patients in our study and the relatively short duration of treatment. In addition, a sample of people with diabetes with partially similar characteristics, without significant proteinuria and significant comorbidities, was enrolled, and there was no healthy control group. Contrary to observations in animal models⁴⁶, the inconsistencies seen in the results of different clinical studies may be because many factors such as smoking, diet, lifestyle, genetics, family history and concomitant diseases play a role in the etiology of hypertension in humans³⁹. We did not find any study on the effects of combined treatment approaches on oxidant and antioxidant systems in hypertensive patients with T2DM. In hypertensive type 2 diabetic patients, one year of valsartan (80-160 mg/day) treatment improved proinflammatory

Antihypertensive Drugs and Oxidant-Antioxidant System

mediators that were increased independently of BP and glycemic control, supporting the cardiovascular protective effect of ARBs⁴⁷. We previously reported that these protocols did not affect glycemic control, HOMA insulin resistance and lipid profile in 21 patients from this cohort who were using oral antidiabetic drugs alone⁴⁸. Furthermore, the significant decrease in weight and BMI values in the ARB100 group at week 12 compared with week 6 in our study may also be related to the dietary compliance of the patients in this group. Because 2-h plasma glucose and HbA1c levels also decreased significantly in the ARB100 group compared with the baseline (week -2) values. The changes in the ARB50+C group were not significant. Only HbA1c levels decreased significantly in the ARB50+ACEi group. As a result, the improvement in glycemic control had not yet reached target levels in most patients at the total 14-week follow-up. Considering the relationship between diabetes and oxidative stress, BP control alone may not have been able to correct oxidant and antioxidant systems in patients with T2DM without adequate glycemic control. It may take a longer time for this effect to appear. Serum creatinine, potassium and sodium levels did not change significantly during the treatment periods in the three groups.

In conclusion, our observations show that combination regimens based on RAAS inhibition and new-generation beta-blockers in hypertensive type 2 diabetics reduce blood pressure safely. However, their effects on oxidant and antioxidant systems are similar in short-term use.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Uludağ University Faculty of Medicine
Medical Research Ethics Committee
Approval Date: 01.02.2005
Decision No: 2005-3/1

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: A.E., E.S., C.E.; Data collection and processing: M.E., E.S., A.E.; Analysis and interpretation of data: A.E., E.S., C.E., M.E.; Writing of significant parts of the article: A.E., E.S., C.E., M.E.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Yousef H, Khandoker AH, Feng SF, Helf C, Jelinek HF. Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1173402.
2. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol* 2015;31(5):631-41.
3. Młynarska E, Buławska D, Czarnik W, et al. Novel insights into diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2024;25(18):10222.
4. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, Bose K, Mertens PR, Chatzikyriakou C. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes Rev* 2024;25(1):e13649.
5. Jia G, Bai H, Mather B, Hill MA, Jia G, Sowers JR. Diabetic vasculopathy: Molecular mechanisms and clinical insights. *Int J Mol Sci* 2024;25(2):804.
6. Sawami K, Tanaka A, Node K. Recent understandings about hypertension management in type 2 diabetes: What are the roles of SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, and finerenone? *Hypertens Res* 2023;46(8):1892-9.
7. Kamalumpundi V, Shams E, Tucker C, et al. Mechanisms and pharmacotherapy of hypertension associated with type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2022;206:115304.
8. Chaudhary K, Nistala R, Whaley-Connell A. Dual renin-angiotensin system blockade in the ONTARGET study: clinically relevant risk for the kidney? *Curr Hypertens Rep* 2009;11(5):375-81.
9. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
11. Dungan K, Merrill J, Long C, Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):163.
12. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol* 2015;31(5):631-41.
13. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress: A unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36(5):659-70.
14. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;35(6):1126-38.
15. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30(7):391-5.
16. Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw I. A rapid and simple method for measuring the susceptibility of low-density-lipoprotein and very-low-density-lipoprotein to copper-catalyzed oxidation. *Clin Chim Acta* 1994;227(1-2):159-73.
17. Gutteridge JM, Quinlan GJ. Malondialdehyde formation from lipid peroxides in the thiobarbituric acid test: the role of lipid radicals, iron salts, and metal chelators. *J Appl Biochem* 1983;5(4-5):293-9.
18. Mosca L, Rubenfire M, Tarshis T, Tsai A, Pearson T. Clinical predictors of oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80(7):825-30.
19. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;52:302-10.
20. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874-2071.
21. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis,

- Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145(9):e722-e759.
22. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;124(16):1727-36.
 23. Bakris GL. Dual RAAS blockade is desirable in kidney disease: con. *Kidney Int* 2010;78(6):546-9.
 24. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.
 25. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
 26. Ruggenti P, Remuzzi G. RAS blockade: Nephroprotection by dual RAS blockade--a welcome back. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(9):507-8.
 27. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385(9982):2047-56.
 28. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res* 2021;128(7):993-1020.
 29. Camargo LL, Rios FJ, Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Jul 24. doi: 10.1038/s41569-024-01062-6.
 30. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative Stress, Antioxidants and Hypertension. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(2):281.
 31. Vasconcelos SM, Goulart MO, Silva MA, et al. Markers of redox imbalance in the blood of hypertensive patients of a community in Northeastern Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(2):141-7.
 32. Khanna HD, Sinha MK, Khanna S, Tandon R. Oxidative stress in hypertension: association with antihypertensive treatment. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52(3):283-7.
 33. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med* 2004;36(2):226-32.
 34. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs* 2016;76(16):1529-50.
 35. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2005;19 Suppl 1:S21-5.
 36. Alshahrani S. Aliskiren - A promising antioxidant agent beyond hypertension reduction. *Chem Biol Interact* 2020;326:109145.
 37. de Boer RA, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation beta-blockade. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(10):1539-50.
 38. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002;62(2):265-84.
 39. Sorriento D, De Luca N, Trimarco B, Iaccarino G. The Antioxidant Therapy: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Front Physiol* 2018;9:258.
 40. Sousa T, Afonso J, Carvalho F, Albino-Teixeira A. Lipid peroxidation and antioxidants in arterial hypertension [Internet]. In: Catala A, ed. *Lipid Peroxidation*. InTech; 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/50346>. doi: 10.5772/50346.
 41. Sáez GT, Tormos C, Giner V, et al. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(9):809-16.
 42. Giner V, Saez G, Tormos MC, et al. P-75: Antihypertensive treatment, oxidative stress and activity of antioxidant enzymes. *Am J Hypertens* 2002;15(S3):59A.
 43. White M, Lepage S, Lavoie J, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2007;13(2):86-94.
 44. Mahajan AS, Babbar R, Kansal N, Agarwal SK, Ray PC. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40(2):141-7.
 45. Kayabasi H, Yilmaz Z, Sit D, Kadiroglu AK, Yilmaz E. The effects of Losartan on oxidative stress and inflammation in non-diabetic patients undergoing chronic hemodialysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(2):235-42.
 46. Chandran G, Sirajudeen KN, Yusoff NS, Swamy M, Samarendra MS. Effect of the antihypertensive drug enalapril on oxidative stress markers and antioxidant enzymes in kidney of spontaneously hypertensive rat. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:608512.
 47. Touyz RM, Savoia C, He Y, et al. Increased inflammatory biomarkers in hypertensive type 2 diabetic patients: improvement after angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Am Soc Hypertens* 2007;1(3):189-99.
 48. Ereğ M, Ersoy A, Ersoy C. Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda farklı antihipertansif ilaç rejimlerinin insülin direnci üzerine etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017;43(3):123-8.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Usnik Asit SH-SY5Y Nöroblastom Hücrelerinde Tümör Baskılayıcı Genleri Aktive Ederek Apoptozu Tetikler ve İnvazyonu Azaltır

Ceren OY, Sema SERTER KOÇOĞLU

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

ÖZET

Usnik asit, *Usnea diffracta* Vain'den kaynaklanan bir dibenzofuran bileşiğidir ve anti-inflamatuar, antifungal ve antikanser etkileri vardır. Ancak, antitümör etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Bu çalışma, usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antikanser aktivitesinin altında yatan apoptoz ve otofaji aracılı mekanizmaları belirlemeyi amaçlamaktadır. Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücre canlılığı üzerine etkileri CCK-8 testi, hücre migrasyonu üzerine etkileri yara iyileşme deneyi, invazyon, apoptoz, otofaji ve tümör baskılayıcı genler üzerine etkileri ise Western blot ile değerlendirilmiştir. Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücre canlılığını doz ve zaman bağımlı olarak azalttığı gösterilmiş ve IC₅₀ dozu 24 saatte 10 µM olarak belirlenmiştir. Usnik asidin nöroblastom hücre migrasyonu ve invazyonunu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Kontrol grubu yara alanı 0. saatte ortalama 628,9 ± 35,59 cm² iken 24 saatte 234,8 ± 30,98 cm² olarak belirlenmiştir. Usnik asit yara alanı ise 0. saatte ortalama 895,2 ± 30,07 cm² iken 24 saatte 801,9 ± 15,23 cm²'dir. Usnik asidin nöroblastom hücre apoptozunu indüklediği belirlenmiştir. Usnik asit kesilmiş kaspaz-3 ekspresyonunda 4 katlık bir artışa neden olmuş, otofaji markörlerinde ise bir değişiklik oluşturmamıştır. Usnik asit uygulaması SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunda artışa neden olmuştur. Sonuç olarak, usnik asidin nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı genleri aktive ederek apoptozu tetikleyebileceği, böylelikle invazyon, migrasyon ve hücre canlılığında azalışa neden olabileceği gösterilmiştir. Usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antikanser aktivitesinin altında yatan mekanizmaların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Usnik asit. Nöroblastom. Apoptoz. Otofaji. İnvazyon.

Usnic Acid Triggers Apoptosis and Reduces Invasion by Activating Tumor Suppressor Genes in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells.

ABSTRACT

Usnic acid is a dibenzofuran compound derived from *Usnea diffracta* Vain and has anti-inflammatory, antifungal and anticancer activities. However, the molecular mechanism of its antitumor effects has not been fully elucidated. This study aims to identify the apoptosis and autophagy-mediated mechanisms underlying the anticancer activity of usnic acid in neuroblastoma cells. The effects of usnic acid on SH-SY5Y neuroblastoma cell viability were evaluated by CCK-8 test, its effects on cell migration by wound healing assay, and its effects on invasion, apoptosis, autophagy and tumor suppressor genes by Western blot. Usnic acid was shown to reduce SH-SY5Y neuroblastoma cell viability in a dose and time dependent manner, and the IC₅₀ dose was determined as 10 µM at 24 hours. Usnic acid has been shown to significantly reduce neuroblastoma cell migration and invasion. The control group wound area was determined to be 628.9 ± 35.59 cm² on average at hour 0, while it was determined to be 234.8 ± 30.98 cm² at 24 hours. Usnic acid wound area was 895.2 ± 30.07 cm² at 0 hour and 801.9 ± 15.23 cm² at 24 hours. It has been determined that usnic acid induces neuroblastoma cell apoptosis. Usnic acid caused a 4-fold increase in the expression of cleaved caspase-3, but did not cause any change in autophagy markers. Usnic acid application caused an increase in the expression of tumor suppressor genes in SH-SY5Y neuroblastoma cells. As a result, it has been shown that usnic acid can trigger apoptosis by activating tumor suppressor genes in neuroblastoma cells, thereby causing a decrease in invasion, migration and cell viability. The mechanisms underlying the anticancer activity of usnic acid in neuroblastoma cells need to be supported by further studies.

Keywords: Usnic acid. Neuroblastoma. Apoptosis. Autophagy. Invasion.

Geliş Tarihi: 18.Kasım.2024

Kabul Tarihi: 17.Aralık.2024

Dr. Sema SERTER KOÇOĞLU,
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0537 665 93 19
E-posta: semaserterkocoglu@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ceren OY: 0000-0002-2828-1196

Sema SERTER KOÇOĞLU: 0000-0002-3180-4007

Nöroblastomlar, nöral krest hücrelerinden kaynaklanan ve sempatik sinir sistemi ile ilişkili kötü huylu solid tümörlerdir. Sıklıkla böbrek üstü bezi ve omurganın her iki tarafında sinir ağlarında yerleşik *trunkus sempatikus* isimli alanlarında lokalizedirler. Nöroblastomlar, bebeklerde en çok rastlanan solid tümörlerdir. Çocuk ve gençlerde ise, beyin tümörlerinden sonra en çok rastlanan ekstrakranial solid tümörlerdir. Nöroblastomlar, çocuk ve gençlerde görülen tüm kanserlerin %7'sini ve çocukluk çağı

kanser ölümlerinin %15'ini oluşturur¹⁻⁴. Hastaların yaklaşık %90'ı 5 yaşın altındadır ve özellikle embriyolojik dönemde ortaya çıkan bir tümör olduğu için hastaların çoğunluğunu yeni doğan ve bebekler oluşturur. Nöroblastomlar, 1 yaşından büyük çocuklarda kontrolsüz ve hızlı büyüyerek lenf sistemi aracılığıyla kemik iliği, kemikler, karaciğer ve deri üzerinde metastaz yaparlar^{5,6}.

Pediyatrik nöroblastom tedavisinde hastanın fizyolojik durumu, tümörün yapısı, lokalizasyonu ve evresine bağlı olarak kemoterapi, radyoterapi, immün terapi ve gen tedavisi gibi yöntemler uygulanmaktadır^{5,7}. Kemoterapi, malign tümör tedavisi için kullanılan ve metastazı azaltan en çok kullanılan ve en güçlü tedavi yaklaşımlarından biridir. Fakat tedavi sürecinde kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelere de zarar verir ve güçlü yan etkilere sahiptir. Moleküler çalışmalarda ilerlemeler ile tümör hücrelerinin metastazını, bölünmesini ve gelişimini kontrol eden mekanizmalardan bazılarının yavaş yavaş aydınlatılıyor oluşu, araştırmacıları kanser tedavisinde daha az toksik olan doku ve organlara zarar vermeyen ve maliyeti daha az olan yeni terapötik ajanların keşfine yönlendirmiştir.

Doğal ürünler, biyoaktif ajanların paha biçilmez kaynaklarıdır ve kanser de dahil olmak üzere farklı insan hastalıklarını tedavi etmek için ilaçların keşfinde öncüdür. Bunun nedeni, yüksek biyofonksiyonellik ve moleküler çeşitliliğin yanı sıra sentetik bileşiklerle karşılaştırıldığında üstün etkinlik ve güvenlidir. 1946-2019 döneminde antitümör ilaç olarak onaylanan küçük moleküllerin toplam sayısı 259'dur ve bunların %79'u doğal kökenlidir⁸. Bunlara doğal bileşikler, bunların türevleri (genellikle yarı sentetik olarak modifiye edilmiş) veya doğal ürünlerden esinlenen bileşikler (toplam sentezle yapılır, ancak farmakofor doğal bir üründen gelir) dahildir⁸. Usnik asit (2,6-diasetil-7,9-dihidroksi-8,9b-dimetildibenzo[b,d]furan-1,3(2H,9bH)-dion, UA) likenlerde bulunan en çok araştırılan doğada (-) ve (+) izomerler olarak bulunan biyoaktif bileşiklerden biridir⁹. Usnik asit, antibakteriyel, antiviral, antimikotik, antiprotozoal, antiinflamatuvar, analjezik, nöroprotektif ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir^{8,10}. Ancak, usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antitümör etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Bu nedenle, mevcut çalışma usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antikanser aktivitesinin altında yatan apoptoz ve otofaji aracılı mekanizmaları belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü ve reaktifler

Bu çalışmada, SH-SY5Y nöroblastom hücre dizisi (ATCC, USA) kullanıldı. Hücreler 2 mM L-glutamin, penisilin (20 units/mL), streptomisin (20µg/mL) ve

%10 fetal sıgır serumu içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) kültür ortamında %95 hava ve %5 CO₂ basıncı altında 37 °C'de inkübe edildi. (+)-Usnik asit kloroform içinde çözüldü. SH-SY5Y hücreleri 5 µM, 10 µM, 25 µM, 50 µM, 75 µM, 100 µM (+)-usnik asit ile 24 ve 48 saatler için doz ve zaman-bağımlı olarak inkübe edildi.

Hücre sayımı

Hücre sayımları Neubauer lamı kullanılarak tripan mavisi boyama yöntemi ile yapıldı. Elde edilen hücre süspansiyonu 1:1 oranında tripan mavisi ile karıştırıldı. Elde edilen karışımdan 10 µl alınarak Neubauer hücre sayım lamına aktarıldı ve invert mikroskopta 10X büyütmede sayım işlemi gerçekleştirildi. 4 büyük kare içerisinde bulunan şeffaf hücreler sayılarak ortalaması alındı. Aşağıda belirtilen formül kullanılarak 1 ml'de bulunan toplam hücre sayısı hesaplandı.

Hücre Konsantrasyonu (hücre/ml) = (Toplam Hücre sayısı / 4) x 10.000 x Dilüsyon Faktörü

Hücre canlılığı

Usnik asidin nöroblastom hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini belirlemek için CCK-8 (Cell Counting Kit-8, Abbkine, Çin) kiti kullanıldı. CCK8 kiti ticari olarak elde edildi ve deneyler ilgili firmanın önerdiği protokole göre gerçekleştirildi. Deney aşamasında, SH-SY5Y hücreleri 96 kuyucuklu plakalara her bir kuyucuğa 100 µL'lik bir hacimde 1 x 10⁴ yoğunlukta ve 3 tekrarlı olacak şekilde ekildi. Hücreler plakaların tabanına yapıştıktan sonra kuyucuklardaki besiyeri uzaklaştırıldı. Kuyucuklara tam besiyeri eklenerek kontrol grubu, usnik asit ile doz grupları oluşturuldu. 24 ve 48 saat olmak üzere hücreler inkübasyona bırakıldı. Her bir inkübasyon süresi sonunda karanlık ortamda kuyucuklar içerisindeki sıvı kısım uzaklaştırılmadan her bir kuyucuğa 10 µl CCK8 çözümü eklendi. Plakalar, 4 saat inkübasyona bırakıldı ve mikropipetle okuyucuda 450 nm'de okutuldu. Elde edilen sonuçlar ile yüzde ölüm ve IC₅₀ değeri hesaplandı¹¹.

% Hücre Canlılığı = Doz grubu optik dansite değeri / Kontrol optik dansite değeri X 100

Yara iyileşmesi

Kontrol ve doz grupları (Usnik asit-IC₅₀) için 60x15 mm kültür plakalarında, her plakada 1x10⁶ SH-SY5Y hücresi olacak şekilde ekim yapıldı ve 37°C'de %5 CO₂ ortamda inkübasyona bırakıldı. Kontrol ve doz grupları tam yoğunluğa ulaştığında, 100-200 µl'lik mikropipet ucu kullanılarak çizgi çizildi. Ardından kontrol grubuna sadece DMEM/F-12 besiyeri, doz grubuna ise usnik asit (IC₅₀ dozu) ilavesi yapılarak 24 saat inkübasyona bırakıldı. 0 ve 24 saatlerde görüntüler alındı, kontrol ve doz grupları arasındaki yara alanları Image J software programı ile hesaplandı. Yara iyileşmesi değerlendirmesi 3 tekrar şeklinde yapıldı¹².

Nöroblastomda Usnik Asit Etkileri

Western blot

SH-SY5Y hücreleri 75 cm²'lik flasklara ekildi. 24 saat sonra kontrol ve doz grupları oluşturuldu ve 24 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Protein izolasyonu buz içinde ripa lizis buffer (proteaz ve fosfataz inhibitörleri içeren) kullanılarak yapıldı. Proteinlerin konsantrasyonları BCA kit (ABP Biosciences, ABD) kullanılarak ölçüldü. Proteinler %12 SDS/PAGE (20µg) kullanılarak ayrıştırıldı ve PVDF membrana (EMD Millipore) transfer edildi. PVDF membran %5'lik yağsız süt tozu ile blokladı ve primer antikolar ile bir gece +4 °C'de inkübe edildiler. 24 saat inkübasyon sonrası anti-rabbit horseradish peroxidase-conjugated sekonder antikolar (1:20000; BTLab) ile oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı. Proteinler, WesternBright ECL HRP substrate kit (Advansta, ABD) ile bulundu ve dijital tarayıcı (C-Digit Blot Scanner; Licor Biosciences, Lincoln, NE, USA) kullanılarak görüntüledi. Kullanılan primer antikolar ve dilüsyonları: PTEN (1:1000, cat no: #9559, CST), P53 (1:500, cat no:#2527, CST), MMP-19 (1:1000, cat no:142-44-1-AP, Proteintech), Cleaved caspase 3 (1:500, cat no:#AF7022, Affbio), Cleaved caspase 9 (1:1000, cat no:#20750, CST), Beklin 1 (1:1000 cat no:#3738, CST), ATG 5 (1:1000, cat no:#12994, CST) olacak şekilde kullanıldı¹³.

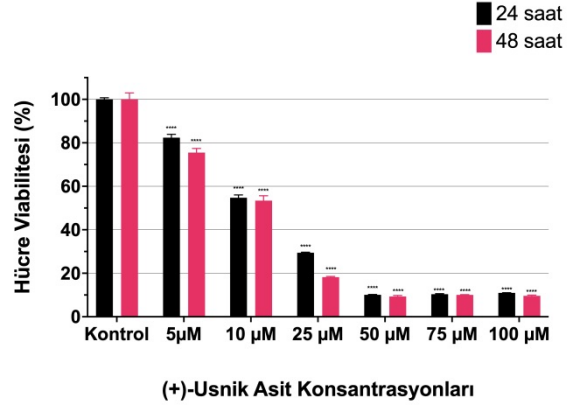
İstatistiksel analiz

Veri analizi GraphPad Prism 9 istatistik programı ile gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren iki veri setinin istatistiksel karşılaştırması Student t-test analizi ile çoklu veri seti karşılaştırmaları ise tek yönlü ANOVA, Dunnet post-hoc karşılaştırma testleri ile değerlendirildi ve p < 0,05 anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±SEM şeklinde verilmiştir.

Bulgular

Usnik asidin nöroblastom hücre canlılığı üzerine etkileri

Usnik asit SH-SY5Y nöroblastom hücre canlılığını doz ve zaman bağımlı olarak azaltmıştır. 24 saatte 5 µM usnik asit nöroblastoma hücre canlılığını %82'ye (P<0,0001) 10 µM %54'e (P<0,0001), 25 µM %29'a (P<0,0001), 50 µM %10'a (P<0,0001) düşürmüştür (Şekil 1). 48 saatte 5 µM, 10 µM, 25 µM, 50 µM usnik asit SH-SY5Y hücre canlılığını sırasıyla, %75'e (P<0,0001), %53'e (P<0,0001), %18'e (P<0,0001) ve %9'a (P<0,0001) düşürmüştür. Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde IC50 dozu 24 saatte 10 µM olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



(+)-Usnik Asit Konsantrasyonları

Şekil 1.

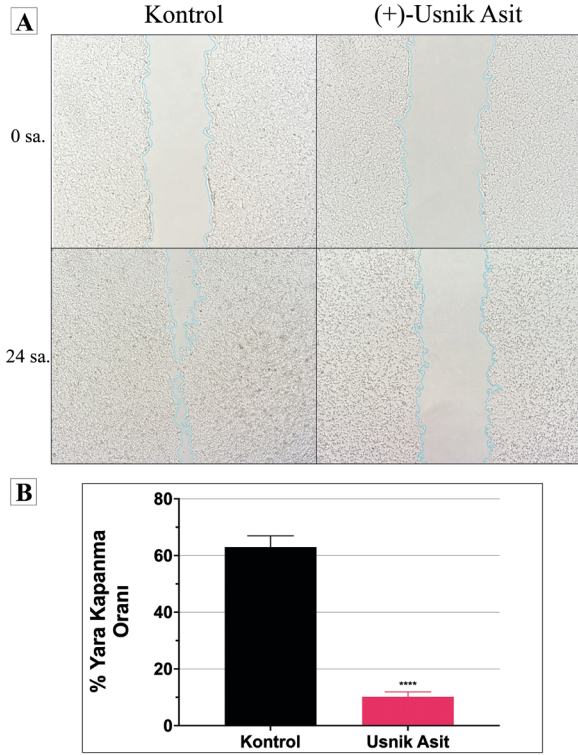
(+)-Usnik asidin SH-SY5Y hücre canlılığı üzerine etkisi. İstatistiki anlamlılık One Way Anova sonrasında Dunnet analizi ile yapılmıştır. ***p<0,0001 kontrol grubuna kıyasla istatistiksel farkları gösterir.

Usnik asidin nöroblastom hücre migrasyonu ve invazyonu üzerine etkileri

Usnik asidin nöroblastom hücre migrasyonu ve invazyonunu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Şekil 2, 3). Usnik asidin nöroblastom hücre migrasyonuna etkileri yara alanı ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu yara alanı 0. saatte ortalama 628,9 ± 35,59 cm² iken 24 saatte 234,8 ± 30,98 cm² olarak belirlenmiştir. Usnik asit yara alanı ise 0. saatte ortalama 895,2 ± 30,07 cm² iken 24 saatte 801,9 ± 15,23 cm²'dir (Şekil 2B). SH-SY5Y hücrelerinde kontrol grubunda % yara kapanması 62,99 ± 3,978 cm² olarak belirlenirken usnik asit grubu % yara kapanması 10,18 ± 1,713 cm² (P<0,0001) olarak belirlenmiştir (Şekil 2B). Usnik asidin SH-SY5Y hücre invazyonu üzerine etkileri MMP-19 invazyon belirteci ile değerlendirilmiştir (Şekil 3A). Usnik asit grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MMP-19 ekspresyonunda 0,5 katlık bir azalış belirlenmiştir (Şekil 3B).

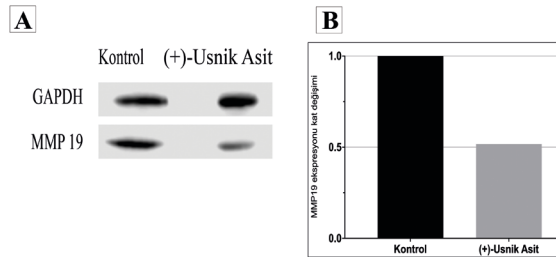
Usnik asidin nöroblastom hücre apoptozu ve otofaji üzerine etkileri

Usnik asidin nöroblastom hücre apoptozunu indüklediği belirlenmiştir. Usnik asidin nöroblastom hücre apoptozuna etkileri kesilmiş kaspaz-3 ve kesilmiş kaspaz-9 ekspresyonu ile otofaji üzerine etkileri ATG5 ve beclin-1 protein ekspresyonu ile değerlendirilmiştir (Şekil 4A, B, C, D). Usnik asit kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kesilmiş kaspaz-3 ekspresyonunda 4 katlık bir artışa neden olmuş, kesilmiş kaspaz 9 ekspresyonunda ise bir değişiklik oluşturmamıştır (Şekil 4B, C). Usnik asit otofaji markırları üzerinde değişikliğe yol açmamıştır (Şekil 4D, E).



Şekil 2.

SH-SY5Y hücrelerinde Kontrol grubu ve (+)-Usnik asit uygulanan grupta 0, 24 saatlerde yara alanları görüntüsü (A). Her iki grupta zamana bağlı % yara kapanması (B). İstatistiki anlamlılık Bağımsız Örneklem T testi ile yapılmıştır. **** $p < 0,0001$ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel farkı gösterir.



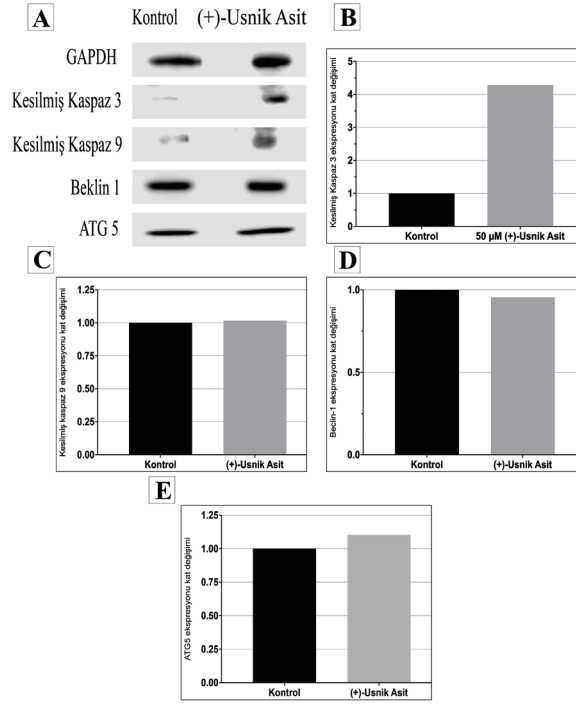
Şekil 3.

SH-SY5Y hücrelerinde (+)-Usnik asidin MMP-19 ekspresyonu üzerine etkisinin Western Blot ile gösterilmesi (A,B).

Usnik asidin nöroblastom hücrelerinde p53 ve PTEN ekspresyonları üzerine etkisi

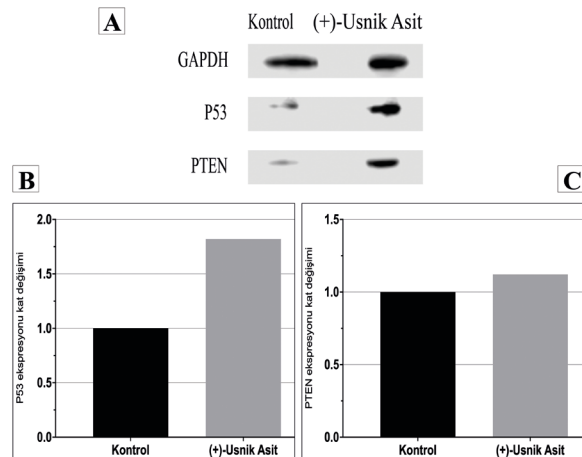
Usnik asit uygulaması SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunda artışa neden olmuştur (Şekil 5). Usnik asidin nöroblastom hücrelerinde hücre döngüsü giriş yolları, invazyon, proliferasyon ve hücre sağ kalımı süreçlerinde rol alan PTEN ve p53 tümör baskılayıcı proteinlerinin ekspresyonu üzerine etkileri western blot analizi ile araştırılmıştır. Protein ekspresyon

seviyeleri protein bantları dansiteleri GAPDH protein bandı dansitesi ile oranlanarak kat değeri şeklinde değerlendirilmiştir (Şekil 5A). Nöroblastom hücrelerinde usnik asit uygulaması kontrol grubuna göre p53 ve PTEN ekspresyonlarında artışa neden olmuştur (Şekil 5B, C).



Şekil 4.

SH-SY5Y hücrelerinde (+)-Usnik asidin apoptoz ve otofaji yolağında rol alan proteinler üzerine etkilerinin Western Blot ile gösterilmesi (A). (+)-Usnik asidin kesilmiş kaspaz 3, kesilmiş kaspaz 9 (B,C) ve beclin 1, ATG 5 (D,E) ekspresyonları üzerine etkileri.



Şekil 5.

SH-SY5Y hücrelerinde (+)-Usnik asidin tümör baskılayıcı p53 v PTEN üzerine etkilerinin Western Blot ile gösterilmesi (A). (+)-Usnik asidin p53 (B) ve PTEN (C) ekspresyonları üzerine etkileri.

Tartışma ve Sonuç

Usnik asit, mantarlar ve yeşil algler ve/veya siyanobakterilerden oluşan simbiyotik bir konsorsiyum olan likenlerden biyolojik olarak aktif bir sekonder metabolittir. Usnik asit, apoptotik hücre ölümü ve hücre döngüsü durması dahil olmak üzere potansiyel kanser önleyici özellikleri açısından incelenmiştir¹⁴. Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde antikanserojenik özelliklerinin altında yatan mekanizmaya yönelik çalışmalar sınırlı sayıda. Bizim çalışmamızda usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde apoptozu tetiklediği, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve invazyonu azalttığı ilk kez gösterilmiştir.

Apoptozis, enerjiye bağımlı moleküler mekanizmaları içeren oldukça karmaşık bir süreçtir. Apoptozis 2 ana yolu içerir: dışsal (ölüm reseptörü yolu) ve içsel (mitokondriyal) yol. Ek olarak, bu 2 yolun birbirine bağlı olduğunu ve birbirini etkilediğini gösteren çalışmalar vardır¹⁵. Kaspaz proteaz ailesi üyeleri apoptozu başlatmada ve sürdürmede önemli roller oynar¹⁶. Kaspazlar genellikle başlatıcılar (kaspaz-2, -8, -9, -10), yürütücüler (kaspaz-3, -6, -7) ve inflamatuvar kaspazlar (kaspaz-1, -4, -5) olarak sınıflandırılır^{15,16}. Apoptozu açan içsel veya mitokondriyal yol, viral enfeksiyonlar, hipoksi, hipertermi, oksidatif stres ve örneğin kemoterapi veya radyoterapi gören kanser hastalarında olduğu gibi toksik kimyasal veya radyasyona maruziyetten kaynaklanan içsel olarak algılanan stres sinyalleri dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla başlatılabilir¹⁷. Bu tür pro-apoptotik hücre stresörlerinin bir sonucu, mitokondriyal dış zarın geçirgenleşmesi ve sitokrom c gibi apoptojenik faktörlerin mitokondriyal intermembran boşluktan sitozole salınmasıdır. Daha sonra, kaspaz-3/7 dahil olmak üzere efektör kaspazların aktivasyonunu tetikleyen bir apoptozomal kompleks (sitokrom c/Apaf-1/kaspaz-9 içeren) oluşur. Benzer şekilde, birçok hücre tipinin canlılığının bağlı olduğu belirli dış büyüme faktörlerine, sitokinlere, hormonlara veya hücre-hücre etkileşimlerine maruziyetinin azaltılması da apoptozisin içsel yolunu aktive edebilir ve böylece bu dış faktörlerin normalde apoptotik yanıt mekanizmasının varsayılan aktivasyonunu engellemede oynadığı hayati rolü ortaya çıkarabilir¹⁷. Geng ve ark, mide kanser hücrelerinde usnik asidin apoptoz ve otofajiyi indüklediğini göstermişlerdir¹⁸. Özben ve ark, meme kanseri hücrelerinde usnik asidin apoptoz ile ilişkili genleri indüklediğini belirlemişlerdir¹⁹. Bu çalışmada usnik asidin SH-SY5Y hücre apoptozu üzerine etkileri western blot ile değerlendirilmiştir. Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde kesilmiş kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozu tetiklediği gösterilmiştir. Usnik asit nöroblastom hücrelerinde mitokondriyal

yolağı kullanarak apoptozu indükleyebileceği belirlenmiştir.

Otofaji, çift zarlı otofagozomlar tarafından lizozomlara iletilen hasarlı veya işlevsiz hücre içi bileşenlerin parçalanmasında rol oynayan evrimsel olarak korunan bir stres tepkisi ve parçalayıcı mekanizmadır. Otofajinin karsinogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir²⁰. Bu çalışmada otofaji markırları ATG5 ve beclin-1 western blot ile değerlendirilmiş ve usnik asit uygulaması SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde otofaji markırları üzerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında bir değişikliğe yol açmamıştır. Bizim çalışmamız usnik asidin nöroblastom hücrelerinde otofaji yolağından ziyade apoptoz yolağını aktif hale getirerek antikanserojen etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücre canlılığı üzerine etkileri CCK-8 ile değerlendirilmiş ve usnik asidin nöroblastom hücrelerinde IC50 dozu 24 saatte 10 µM olarak belirlenmiştir. Gimla ve ark, usnik asidin pankreas kanseri hücre proliferasyonunu anlamlı olarak azalttığını ve normal hücrelere anlamlı bir toksik etki yaratmadığını göstermişlerdir²¹. Diğer bir çalışmada usnik asidin insan prostat ve melanoma kanserleri üzerinde seçici sitotoksik etkiler yaptığı gösterilmiştir²². Bizim çalışmamız usnik asidin kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini destekler niteliktedir.

Göç ve invazyon, canlı hücrelerin önemli bir özelliğidir ve embriyolojik gelişim, kanser metastazı, inflamasyon gibi birçok süreçte kritik bir rol oynar²³. Çalışmamızda hücre göçünü göstermek için yara iyileşmesi deneyi invazyon için ise MMP-19 invazyon belirteci kullanılmıştır. Yara iyileşmesi deneyinde 24 saatte usnik asidin SH-SY5Y hücre migrasyonunu ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda usnik asidin nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. İnsan kanserinde en sık tespit edilen anormalliklerden biri p53 tümör baskılayıcı geninin mutasyonudur. p53'ün işlevine özgü olarak apoptotik hücre ölümünü başlatma ve hücre döngüsü durmasına neden olma yeteneği vardır. Dahası, p53 iyonlaştırıcı radyasyon ve kanser kemoterapötik ilaçları gibi DNA'ya zarar veren etkenlere karşı hücre yanıtı kontrol etmede önemli bir rol oynar. p53 işlevinin kaybı radyasyona ve kemoterapötik etkenlere karşı direncin artmasına neden olur ve p53 mutasyonunun kanserde klinik sonuçların önemli bir belirleyicisi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. p53 hem apoptozis hem de hücre döngüsü durmasının önemli bir aracıdır ve DNA hasarı kaynaklı transkripsiyonun düzenlenmesinde ek bir role sahip olabilir. p53'ün hem tümör baskılanmasında hem de DNA hasarı yanıtında önemi, ikisinin yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir²⁴. Bu çalışmada usnik asit

nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı p53'ü aktif hale getirerek apoptozu tetiklemiş, invazyon ve migrasyonu baskılayarak antikanserijen etki göstermiş olabilir.

Sonuç olarak usnik asidin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinde apoptozu tetiklediği, otofajiyi değiştirmedeği, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve invazyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antikanserijen etkileri ve altında yatan mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Usnik asidin nöroblastom hücrelerinde tümör baskılayıcı genleri aktive ederek apoptozu tetikleyebileceği, böylelikle invazyon, migrasyon ve hücre canlılığında azalışa neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca usnik asidin nöroblastom hücrelerinde hücre ölüm yolağı olarak otofajiden ziyade apoptozu kullandığı belirlenmiştir. Usnik asidin nöroblastom hücrelerinde antikanser aktivitesinin altında yatan mekanizmaların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi: Bu çalışma etik onam alınması gereken çalışmalar kapsamı dışında olan hücre kültürü çalışmasıdır.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: S.S.K., C.O.; Veri toplama ve işleme: C.O.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.S.K., C.O.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.S.K.”

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203-216. doi:10.1038/nrc1014
- Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202-2211. doi:10.1056/NEJMra0804577
- Radic-Sarikas B, Halasz M, Huber KVM, vd. Lapatinib potentiates cytotoxicity of YM155 in neuroblastoma via inhibition of the ABCB1 efflux transporter. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-8. doi:10.1038/s41598-017-03129-6
- Vella S, Penna I, Longo L, vd. Perhexiline maleate enhances antitumor efficacy of cisplatin in neuroblastoma by inducing over-expression of NDM29 ncRNA. *Sci Rep*. 2015;5(November):1-13. doi:10.1038/srep18144
- Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):383-392, vii. doi:10.1016/s0094-0143(05)70087-2
- DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, vd. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(3):181-189. doi:10.1097/00043426-199905000-00005
- Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol*. 2007;16(3):149-156. doi:10.1016/j.suronc.2007.09.005
- Gimla M, Herman-Antosiewicz A. Multifaceted Properties of Usnic Acid in Disrupting Cancer Hallmarks. *Biomedicines*. 2024;12(10). doi:10.3390/BIOMEDICINES12102199
- Huneck S, Yoshimura I. Identification of Lichen Substances. *Identification of Lichen Substances*. Published online 1996:11-123. doi:10.1007/978-3-642-85243-5_2
- Sun TX, Li MY, Zhang ZH, vd. Usnic acid suppresses cervical cancer cell proliferation by inhibiting PD-L1 expression and enhancing T-lymphocyte tumor-killing activity. *Phytother Res*. 2021;35(7):3916-3935. doi:10.1002/PTR.7103
- Serter Kocoglu S, Oy C, Secme M, Sunay FB. Investigation of the anticancer mechanism of monensin via apoptosis-related factors in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Clin Transl Sci*. 2023;16(9):1725-1735. doi:10.1111/CTS.13593
- Kocoglu SS, Seçme M, Sunay FB. Erianin as a Promising Novel Agent in the Treatment of Neuroblastoma: The Anticancer Effects and Underlying Molecular Mechanisms. *Anticancer Agents Med Chem*. 2023;23(10):1204-1210. doi:10.2174/1871520623666230228095429
- Serter Kocoglu S, Secme M, Oy C, Korkusuz G, Elmas L. Monensin, an Antibiotic Isolated from *Streptomyces Cinnamomensis*, Regulates Human Neuroblastoma Cell Proliferation via the PI3K/AKT Signaling Pathway and Acts Synergistically with Rapamycin. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3). doi:10.3390/ANTIBIOTICS12030546
- Kumar K, Mishra JPN, Singh RP. Usnic acid induces apoptosis in human gastric cancer cells through ROS generation and DNA damage and causes up-regulation of DNA-PKcs and γ -H2A.X phosphorylation. *Chem Biol Interact*. 2020;315. doi:10.1016/J.CBI.2019.108898
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516. doi:10.1080/01926230701320337
- Boice A, Bouchier-Hayes L. Targeting apoptotic caspases in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(6). doi:10.1016/J.BBAMCR.2020.118688
- Eskandari E, Eaves CJ. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol*. 2022;221(6):e202201159. doi:10.1083/JCB.202201159
- Geng X, Zhang X, Zhou B, vd. Usnic Acid Induces Cycle Arrest, Apoptosis, and Autophagy in Gastric Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Med Sci Monit*. 2018;24:556-566. doi:10.12659/MSM.908568
- Özben R, Cansaran-Duman D. The expression profiles of apoptosis-related genes induced usnic acid in SK-BR-3 breast cancer cell. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(11):1497-1506. doi:10.1177/0960327120930257
- Liu N, Yang C, Yang L, vd. Matrine induces autophagy in human neuroblastoma cells via blocking the AKT-mTOR pathway. *Med Oncol*. 2022;39(11). doi:10.1007/S12032-022-01762-4
- Gimla M, Pyrczak-Felczykowska A, Malinowska M, vd. The pyrazole derivative of usnic acid inhibits the proliferation of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):1-13. doi:10.1186/S12935-023-03054-X/FIGURES/6
- Galanty A, Koczurkiewicz P, Wnuk D, vd. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells. *Toxicol In Vitro*. 2017;40:161-169. doi:10.1016/J.TIV.2017.01.008
- Justus CR, Leffler N, Ruiz-Echevarria M, Yang L V. In vitro cell migration and invasion assays. *J Vis Exp*. 2014;(88). doi:10.3791/51046
- Lee JM, Bernstein A. Apoptosis, cancer and the p53 tumour suppressor gene. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1995;14(2):149-161. doi:10.1007/BF00665797

Analysis of Corneal Topography and Wavefront Aberrations after Upper Eyelid Blepharoplasty

Derya DOĞANAY, Muhammed YELKOVAN, Ayna SARIYEVA ISMAYİLOV

SBÜ, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

In this prospective, interventional study, the effect of upper eyelid blepharoplasty (UEB) surgery performed on dermatochalasis patients on the cornea was investigated by corneal topography, and its effect on visual function was investigated by examining visual acuity and corneal wavefront aberrations. Eighty eyelids of 40 patients were evaluated at least 1 month after surgery. No significant differences were found for visual acuity, flat keratometry, steep keratometry, average keratometry, topographic astigmatism, axis, central corneal thickness, and anterior chamber depth ($p>0.05$ for all). While preoperative anterior chamber volume (ACV) was 122.06 ± 28.0 mm³, the postoperative ACV was 126.23 ± 28.80 mm³ ($p=0.045$). Root mean square-higher-order aberrations for total corneal surface (RMS-HOAs) in a 6-mm optical zone decreased significantly from 0.331 ± 0.115 μ m to 0.255 ± 0.106 μ m ($p<0.001$). The RMS-coma (Z_3^1) ($p=0.841$), RMS-trefoil (Z_3^3) ($p=0.866$), and RMS-quadrifoil (Z_4^4) ($p=0.932$) values were similar. The RMS-spherical aberration (Z_4^0) decreased significantly (0.398 ± 0.301 , 0.371 ± 0.280 , $p=0.035$). In conclusion, it was seen that UKB surgery can improve the topographic and aberrometric measurements of the cornea in the early postoperative period.

Keywords: Upper eyelid blepharoplasty. Dermatochalasis. Corneal topography. Wavefront aberrations. Higher order aberrations.

Üst Göz Kapağı Blefaroplasti Ameliyatı Sonrası Kornea Topografisi ve Korneal Wavefront Aberasyonların İncelenmesi

ÖZET

Bu prospektif, girişimsel çalışma ile dermatoşalazis hastalarına uygulanan üst göz kapağı blefaroplasti (ÜKB) ameliyatının kornea üzerine etkisi korneal topografi ile, görme fonksiyonuna etkisi ise görme keskinliği ve korneal wavefront aberasyonlar incelenerek araştırıldı. Kırk hastanın 80 göz kapağı ameliyattan en az 1 ay sonra değerlendirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliği, düz keratometri, dik keratometri, ortalama keratometri, topografik astigmatizma, aks, santral kornea kalınlığı ve ön kamara derinliği değerleri açısından anlamlı fark yoktu (hepsi için $p > 0,05$). Ameliyat öncesi ön kamara hacmi (ACV) $122,06\pm 28,0$ mm³ iken, ameliyat sonrası ACV $126,23\pm 28,80$ mm³ ($p=0,045$) idi. 6 mm'lik optik zonda, total korneal yüzey için root mean square-higher-order aberrations (RMS-HOAs) $0,331\pm 0,115$ μ m'den, $0,255\pm 0,106$ μ m'ye düştü ($p<0,001$). RMS-koma (Z_3^1) ($p=0,841$), RMS-trefoil (Z_3^3) ($p=0,866$) ve RMS-quadrifoil (Z_4^4) ($p=0,932$) değerleri benzerdi. RMS- spherical aberration (Z_4^0) istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($0,398\pm 0,301$, $0,371\pm 0,280$, $p=0,035$). Sonuç olarak, ÜKB ameliyatı sonrası erken dönemde, korneal topografik ve aberometrik ölçümlerde değişiklikler gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üst göz kapağı blefaroplasti ameliyatı. Dermatoşalazis. Kornea topografisi. Wavefront aberasyonları. Yüksek sıralı aberasyonlar.

Dermatochalasis is a cosmetic problem that occurs with age. In addition to causing cosmetic problems, it can cause visual dysfunction and eyelash ptosis due to excessive skin sagging¹. Upper eyelid blepharoplasty (UEB) is a procedure for treating functional and

cosmetic problems. The most typical indication for UEB is upper eyelid dermatochalasis². The general incidence of dermatochalasis is reported to be 16% in individuals over the age of 45, and it is more common in men³. It is typically a bilateral condition that causes both visual disturbance and cosmetic problems.

Studies in the literature investigated the effect of UEB on visual function. Meyer et al. reported that statistically significant increases in contrast sensitivity were observed in 28 eyelids of 14 patients postoperatively⁴. Dermatochalasis narrows the visual field both by mechanically blocking it due to excess eyelid tissue and by entering the field of vision due to the deviation of the eyelashes. One study evaluated the visual fields of 17 patients who underwent UEB and documented a 26.2% improvement in the upper visual

Date Received: September 15, 2024

Date Accepted: December 17, 2024

Dr. Derya DOĞANAY
SBÜ, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0533 346 97 65
E-mail: d3rya1983@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Derya DOĞANAY: 0000-0002-5757-0261
Muhammed YELKOVAN: 0009-0003-0199-1141
Ayna SARIYEVA ISMAYİLOV: 0000-0002-0304-491X

field⁵. Another study measured the contrast sensitivity and higher order aberrations (HOAs) in 22 eyelids of 16 patients with dermatochalasis and there were improvements in contrast sensitivity after UEB due to the changes in the HOAs⁶. Removing excess upper eyelid skin and reducing fat after UEB can cause significant corneal shape changes; it can be associated with topographic corneal changes⁶. Simsek et al. found significant astigmatic changes in patients with dermatochalasis undergoing UEB surgery⁷. Atalay et al. reported that severe dermatochalasis was associated with altered corneal hysteresis measured by the ocular response analyzer⁸.

In recent years, an increasing aging patient load has occurred for UEB, increasing our postoperative surgical experience and research. However, very few studies in the literature have examined the effect of UEB, especially on HOAs. Wavefront aberrations, known to affect visual symptoms significantly, can be measured using current optical technologies. Aberrations of the third-order and above are defined as root mean square-high-order aberrations (RMS-HOA), affecting the quality of vision^{9,10}.

In this study, we aimed to investigate the anatomical (corneal topography) and functional (visual acuity and high-order aberration) outcomes of UEB surgery performed on patients with dermatochalasis.

Material and Method

This prospective, interventional study evaluated 80 eyelids of 40 patients who underwent UEB for dermatochalasis at a single center between June 2023 and June 2024. The hospital's local ethics committee approved the study (number: 2011-KAEK-25 2023/05-14). The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from each patient before surgery.

Patients with gross eyelid pathologies other than dermatochalasis, such as ptosis, entropion, ectropion, pterygium, glaucoma, severe dry eye, history of refractive surgery, retinal disease (e.g., age-related macular degeneration, retinal vascular occlusion, diabetic retinopathy), or neuro-ophthalmological disease, were excluded.

First, a detailed history and routine ophthalmologic examination were performed. The best corrected visual acuity (BCVA) was recorded with Snellen's chart and converted to the logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR). Schirmer I test, one of the dry eye tests, was performed. The margin-reflex distance (MRD1), levator function, eyelid crease, eyelid contour, and eyebrow position were noted. All patients had normal levator function. The grading of dermatochalasis was done as follows: grade 0: no excess skin, grade 1: mild overhang of skin over

eyelid crease, grade 2: excess skin with moderate overhang over eyelid crease, and grade 3: severe excess skin with much of lashes covered¹¹.

The corneal topography and parameters of total corneal aberration were examined preoperatively and at least one month after the surgery. Three precisely focused, centered, and aligned images were captured for each eye. Patients were instructed to blink before each image capture to minimize the impact of corneal surface dryness. The same assistant personnel took all measurements without lifting the eyelid during the daytime to prevent diurnal variation. The Sirius topography system (CSO, Florence, Italy) performed corneal topography, noninvasive tear-film breakup time (NI-TBUT), and parameters of total corneal aberration. K1 (anterior corneal surface, flat keratometry), K2 (anterior corneal surface, steep keratometry), Km (anterior corneal surface, average keratometry), central corneal thickness (CCT), anterior chamber volume (ACV), anterior chamber depth (ACD), NI-TBUT, topographic astigmatism (CYL), axis and total corneal optical aberration data (RMS-HOA, RMS-coma, RMS-trefoil, RMS-spherical aberration and RMS-quadrifoil) were compared preoperatively and at least 1 month postoperatively. Internal software automatically produces corneal wavefront data from aberrometry readings using Zernike polynomials (Figure 1). The topography device produces total aberrations based on four different pupil sizes (3, 5, 6, and 7 mm). For analysis standardization, all Zernike coefficients and root mean square (RMS) values for 6-mm pupil size were calculated for all eyes, and Zernike coefficients higher than fifth order were not determined.

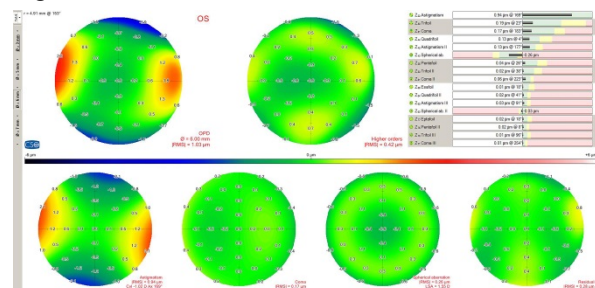


Figure 1.
Sirius aberrometer output display for anterior corneal-higher order aberrations.

Surgical technique

The same experienced oculoplastic surgeon (D.D.) performed upper eyelid blepharoplasty under local anesthesia. The surgical area was cleaned with 10% povidone-iodine solution, and the area was covered with sterile drapes. The lower incision line was marked at the supratarsal crease. The redundant skin was grasped with smooth forceps along the lid crease incision, and the superior incision line was marked. Then, incision lines were merged. Lidocaine HCL

Wavefront Aberrations After Blepharoplasty

(20mg/mL) and epinephrine (0.0125mg/mL) were injected subcutaneously into the eyelids. An incision was made with a scalpel blade. The skin and subcutaneous tissue were excised with curved, sharp-tipped scissors. After hemostasis using hand cautery, the skin of both sides was sutured with interrupted 6.0 polyglactin. Sutures were removed on postoperative day 7-10 (Figure 2).



Figure 2.

Photograph of a patient with upper eyelid blepharoplasty surgery, taken 1st month after the procedure and on the day the sutures were removed.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Variables were examined using Shapiro-Wilk's test to determine distribution. Continuous data are presented as mean \pm standard deviation. Categorical characteristics are presented as numbers (%). The paired sample t-test was performed to compare preoperative and postoperative values, and p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Eighty eyelids with dermatochalasis from 40 patients (36 female and 4 male) with a mean age of 51.82 ± 9.95 (32-69) years were included in the study. The mean MRD1 of the patients was 3.03 ± 0.62 mm (2-4) preoperatively, 3.20 ± 0.43 mm postoperatively ($p < 0.001$). The levator function of the patients 15.09 ± 0.62 mm (11-20) preoperatively, 16.01 ± 0.11 mm (11-20) postoperatively ($p = 0.326$). The mean eyelid crease was 10.60 ± 1.86 mm (8-15) preoperatively, 11.07 ± 1.80 mm (9-15) postoperatively ($p < 0.001$). There was no eyebrow ptosis. The dermatochalasis patients were categorized as grade 1

($n = 50$), grade 2 ($n = 26$), and grade 3 ($n = 4$). Fat excision was performed for 64 eyelids (80%).

The preoperative logMAR BCVA was 0 in 34 eyes (42.5%), 0.045 in 17 eyes (21.25%), 0.096 in 11 eyes (13.75%), 0.154 in 8 eyes (8%), and 0.221 in 10 eyes (12.5%). Postoperative visual acuity improved in 20 eyes (25%). Preoperative BCVA (logMAR) was 0.026 ± 0.886 (0-0.096), and postoperative BCVA (logMAR) was 0.017 ± 1.096 (0-0.070) ($p = 0.150$).

The mean Schirmer I value of the patients was 14.94 ± 7.05 mm (6-25) preoperatively and 15.77 ± 6.56 mm (7-24) postoperatively ($p = 0.308$). The preoperative NI-TBUT value was 9.71 ± 4.47 s (5.70-20), and the postoperative NI-TBUT value was 10.15 ± 4.48 s (5.50-21) ($p = 0.301$).

Topographic data in the preoperative and postoperative periods is presented in Table I. There were no statistically significant differences between the preoperative and postoperative values of K1 (43.32 ± 1.40 , 43.32 ± 1.02 , $p = 0.451$), K2 (44.23 ± 1.20 , 44.11 ± 1.08 , $p = 0.516$), K avg (43.77 ± 1.39 , 43.88 ± 1.25 , $p = 0.243$), CYL (0.90 ± 0.67 , 0.79 ± 0.61 , $p = 0.075$), axis (80.47 ± 74.56 , 94.73 ± 76.58 , $p = 0.168$), CCT (541.55 ± 0.32 , 540.77 ± 0.32 , $p = 0.536$) and ACD (2.82 ± 0.39 , 2.83 ± 0.37 , $p = 0.781$). While preoperative ACV was 122.06 ± 28.0 mm³, the postoperative ACV was 126.23 ± 28.80 mm³ ($p = 0.045$).

Table I. Corneal topographic data in the preoperative and postoperative 1st month.

| | Preoperative Mean \pm SD | Postoperative Mean \pm SD | p-value |
|--------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| Flattest keratometry (K1) (D) | 43.32 ± 1.40 | 43.32 ± 1.02 | 0.451 |
| Steepest keratometry (K2) (D) | 44.23 ± 1.20 | 44.11 ± 1.08 | 0.516 |
| Mean Keratometry (Kmean) (D) | 43.77 ± 1.39 | 43.88 ± 1.25 | 0.243 |
| Anterior Corneal Astigmatism (D) | 0.90 ± 0.67 | 0.79 ± 0.61 | 0.075 |
| Axis | 80.47 ± 74.56 | 94.73 ± 76.58 | 0.168 |
| Central corneal thickness (μ m) | 541.55 ± 0.32 | 540.77 ± 0.32 | 0.536 |
| Anterior Chamber Volume (mm ³) | 122.06 ± 28.0 | 126.23 ± 28.80 | 0.045* |
| Anterior Chamber Depth (mm) | 2.82 ± 0.39 | 2.83 ± 0.37 | 0.781 |

D: Diopter. Paired sample t-test, $p < 0.05$ statistically significant. Results are denoted as mean \pm standard deviation (range)

*statistically significant

Wavefront aberration data for the total corneal surface in the preoperative and postoperative periods is presented in Table II. The RMS-HOA in the 6 mm optical zone was 0.331 ± 0.115 μ m, which decreased significantly to 0.255 ± 0.106 μ m ($p < 0.001$). The RMS-Coma (Z_3^1), (0.193 ± 0.102 , 0.181 ± 0.190 , $p = 0.841$), RMS-Trefoil (Z_3^3) (0.152 ± 0.114 , 0.151 ± 0.101 ,

$p=0.866$), and RMS-Quadrifoil (Z_4^4) (0.078 ± 0.073 , 0.077 ± 0.106 , $p=0.932$) values were found similar. The RMS-spherical aberration (Z_4^0) decreased significantly after upper eyelid blepharoplasty (0.398 ± 0.301 , 0.371 ± 0.280 , $p=0.035$).

Table II. Wavefront aberration data for the total corneal surface in the preoperative and postoperative 1st month.

| | Preoperative Mean \pm SD | Postoperative Mean \pm SD | p values |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| RMS-HOA (μm) | 0.331 \pm 0.115 | 0.255 \pm 0.106 | <0.001* |
| RMS-Coma (Z_3^1), (μm) | 0.193 \pm 0.102 | 0.181 \pm 0.190 | 0.841 |
| RMS-Trefoil (Z_3^3) (μm) | 0.152 \pm 0.114 | 0.151 \pm 0.101 | 0.866 |
| RMS-Spherical aberration (Z_4^0) (μm) | 0.398 \pm 0.301 | 0.371 \pm 0.280 | 0.035* |
| RMS-Quadrifoil (Z_4^4) | 0.078 \pm 0.073 | 0.077 \pm 0.106 | 0.932 |

RMS: Root mean square, HOA: High-order aberrations, Paired sample t-test, $p<0.05$ statistically significant. Results are denoted as mean \pm standard deviation (range)

*statistically significant

Changes in RMS-HOA and RMS-spherical aberration after upper eyelid blepharoplasty are shown in Figure 3.

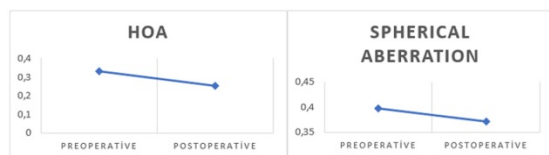


Figure 3.

Changes in HOA and Spherical aberration After Upper Eye Lid Blepharoplasty.

Discussion and Conclusion

After UEB, removing the excess skin and decreasing sagging fat pressure on the upper part of the eyelids can cause changes in corneal curvature. A study found a reduction in K2 and an increase in Km postoperatively¹². In a different study, K1 and K2 changes were similar, and preoperative astigmatism, which was 0.67 D, decreased to 0.48 D¹³. Brown et al. found that the mean dioptric change at 1 and 3 months after UEB was 0.49D and 0.57 D, respectively¹⁴. Zinkernagel et al. stated that the astigmatic change in the fat-removal blepharoplasty group was statistically significantly higher than in the skin-only blepharoplasty group¹⁵. This may suggest that the severity of the upper eyelid abnormality responds to topographic changes in the cornea. In the present

study, dry eye parameters, K1, K2, Km, topographic astigmatism and axis were similar postoperatively. Corneal astigmatism decreased 0.11 D in this study, which was lower than in the literature. The possible reason for this may be that our patient group was younger (51.82 years) compared to other studies, and 96% had grade 1 and grade 2 dermatochalasis.

Dry eye symptoms may be exacerbated following blepharoplasty due to several factors, such as chemosis, postoperative inflammation, lagophthalmos, excess orbicularis resection and denervation, eyelid retraction, and malfunction of the lacrimal pumping system. However, Kim et al. in their study evaluated corneal sensitivity and Schirmer's test before and after blepharoplasty and blepharoptosis surgery; they reported that corneal sensitivity and the Schirmer test showed a statistically significant increase in the 1st month¹⁶. Another study investigated the effects of UEB and blepharoptosis surgery on the ocular surface at 1 day, 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months postoperatively. It was reported that the decrease in invasive TBUT value at 1 week in the group that only underwent ptosis surgery returned to normal in the first month. However, it was observed that the decrease in Schirmer's test continued at 6 months in the group in which blepharoplasty was performed alone or in combination with ptosis surgery¹⁷. In this study, the Schirmer I test and NI-TBUT changes were not significant in the postoperative 1st month.

In this study, ACV increased postoperatively, but the increase in ACD was not statistically significant. Ilhan et al. found that ACD and axial length did not change in three different groups in the third month after UEB¹⁸. Koc et al. found that the mean ACD was 2.90 ± 0.37 mm preoperatively, 3.00 ± 0.29 mm on the postoperative first day, and 3.04 ± 0.29 mm on the postoperative seventh day¹⁹. We speculate that the postoperatively reshaped eyelid skin may deepen the center of the anterior chamber by reducing the vectorial forces and tensions applied to the anterior chamber.

The present study examined visual acuity and HOAs among the functional results of UEB. As Altın Ekin et al. reported, the slight increase in visual acuity was not statistically significant¹². Bhattacharjee et al. showed no change in the visual acuity after UEB in the early postoperative period¹³. While 0, 1st, and 2nd-order aberrations in Zernicke polynomials are defined as RMS low-order aberrations (LOAs), third-degree and above aberrations are defined as RMS-HOAs^{9,10}. Eighty-five percent of wavefront defects are LOAs, and 15% are HOAs²⁰. HOAs are an index of visual quality, and their reduction increases contrast sensitivity¹². A study suggested decreased RMS of total HOAs and vertical and horizontal trefoil and coma after chalazion curette²¹. Han et al. reported that preoperative third-order and coma-like aberrations

Wavefront Aberrations After Blepharoplasty

were significantly more common in the ptosis repair group than in the blepharoplasty group; both decreased significantly after the operation²². Kim JW et al. found that HOAs improved one month after UEB surgery⁶. Lee et al. suggested epiblepharon surgery significantly reduced fourth-order aberrations and tetrafoil in the 4 mm zone and coma, tetrafoil, and secondary astigmatism in the 6 mm zone²³. A different study examined 60 eyes of 30 blepharoplasty patients and found decreased total HOA and total coma for 4-mm and 6-mm pupil size². We found that the RMS-HOA and RMS-spherical aberration decreased for 6-mm pupil size after UEB. In the Zernike polynomials, aberrations closer to the center (e.g., coma and spherical aberration) affect the quality of vision more than those closer to the edge (e.g., trefoil, tetrafoil). Spherical aberration is a fourth-order aberration that varies depending on the radial distance measured from the center of the pupil. While an optical system does not have a refractive error in the center of the pupil, the defect may increase in the circular zones surrounding the center of the pupil^{24,25}. While the resulting image is sharp for a small pupil diameter, it becomes distorted as the pupil expands. Although we did not evaluate pupil diameter, one reason the postoperative spherical aberration decreased in this study may be that light enters the eye, touches the lash ptosis, and undergoes diffraction⁶. Besides, LOA and HOA increase as participants narrow their palpebral fissures²⁶. In the present study, after UEB, MRD1 increased significantly. This may also have a reducing effect on HOA and spherical aberration. Tzelikis et al. stated that reduced spherical aberration increases contrast sensitivity and visual quality²⁷. Spherical aberrations were determined to be significant for contrast sensitivity, visual quality, and depth perception. If spherical aberrations increase, the patient's night vision and especially contrast sensitivity decrease, and glare and halo complaints increase²⁸.

The study's limitations include being done in a single center, having a short follow-up period, and not measuring contrast sensitivity and pupil diameter. Additionally, due to the irregularity in the distribution of the number of patients, it was not possible to compare the group in which only skin was removed and the group in which skin and fat were removed. Also, the amount of excised skin was not measured in this study. More objective data can be obtained by comparing the amount of skin removed and aberration changes in future studies. The strength of our study is its prospective nature and the management of patients by the same experienced surgeon.

In conclusion, UKB surgery can improve the topographic and aberrometry measurements of the cornea in the early postoperative period.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ethics Committee
Approval Date: 17.05.2023
Decision No: 2023/05-14

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: A.S.I., D.D.; Data collection and processing: A.S.I., D.D., M.Y.; Analysis and interpretation of data: A.S.I., D.D.; Writing of significant parts of the article: A.S.I., D.D., M.Y.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort R Jr, et al. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78:328-31.
2. Bhattacharjee K, Misra DK, Deori N. Updates on upper eyelid blepharoplasty. *Indian J Ophthalmol* 2017;65:551-8.
3. Jacobs LC, Liu F, Bleyen I, et al. Intrinsic and extrinsic risk factors for sagging eyelids. *JAMA Dermatol* 2014; 150:836-43.
4. Meyer DR, Stern JH, Jarvis JM, Lininger LL. Evaluating the visual field effects of blepharoptosis using automated static perimetry. *Ophthalmology* 1993;100:651-8.
5. Hacker HD, Hollsten DA. Investigation of automated perimetry in the evaluation of patients for upper lid blepharoplasty. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992; 8:250-5.
6. Kim JW, Lee H, Chang M, et al. What causes increased contrast sensitivity and improved functional visual acuity after upper eyelid blepharoplasty? *J Craniofac Surg* 2013;24:1582-5.
7. Simsek IB, Yilmaz B, Yildiz S, Artunay O. Effect of upper eyelid blepharoplasty on vision and corneal tomographic changes measured by Pentacam. *Orbit* 2015;34(5): 263-7
8. Atalay K, Gurez C, Kirgiz A, Serefoglu Cabuk K. Does severity of dermatochalasis in aging affect corneal biomechanical properties? *Clin Interv Aging* 2016;11:659-64.
9. Su T, He Y, Liu S, et al. Transient Increase of Wavefront Aberrations after Horizontal Rectus Muscle Surgery in Exotropia. *Curr Eye Res* 2019;44(12):1393-8.
10. Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, et al. Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119(3):528-35.
11. Shah M, Lee G, Lefebvre DR, et al. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One* 2013; 1;8(5):e61638.
12. Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S. Prospective analysis of visual function changes in patients with dermatochalasis after upper eyelid blepharoplasty. *Eur J Ophthalmol* 2019;30(5):978-84.
13. Bhattacharjee K, Misra D, Singh M, Deori N. Long-term changes in contrast-sensitivity, corneal topography and higher-order aberrations after upper eyelid blepharoplasty: A prospective interventional study. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(12):2906-10.
14. Brown MS, Siegel IM, Lisman RD. Prospective analysis of changes in corneal topography after upper eyelid surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1999;15(6):378-383.
15. Zinkernagel MS, Ebnetter A, Ammann-Rauch D. Effect of upper eyelid surgery on corneal topography. *Arch Ophthalmol* 2007;125(12):1610-2.

16. Kim HH, De Paiva CS, Yen MT. Effects of upper eyelid blepharoplasty on ocular surface sensation and tear production. *Can J Ophthalmol* 2007;42:739–42.
17. Aksu Ceylan N, Yeniad B. Effects of upper eyelid surgery on the ocular surface and corneal topography. *Turk J Ophthalmol* 2022;52:50–6.
18. Ilhan C, Aydemir GA, Aydemir E. Changes in Intraocular Pressure and Ocular Biometry After Blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2022;46(5):2295-300.
19. Koc H, Ozen S, Bayram U, Kanik A. Evaluation of early period changes in intraocular pressure, ocular biometry and anterior segment after upper eyelid blepharoplasty. *Int Ophthalmol* 2024; 3;44(1):2.
20. Applegate RA. Glenn Fry award lecture 2002: Wavefront sensing, ideal corrections and visual performance. *Optom Vis Sci* 2002; 81:167-77.
21. Sabermoghaddam AA, Zarei-Ghanavati S, Abrishami M. Effects of chalazion excision on ocular aberrations. *Cornea* 2023;32(6): 757–60.
22. Han DJ, Lee DH, Seo JW, Yum JH, Lee JH. Changes in Corneal Higher-order Aberrations and Astigmatism after Upper Eyelid Surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2022;63(10):814-22.
23. Lee H, Jang S, Park M, Park J, Baek S. Effects of epiblepharon surgery on higher-order aberrations. *JAAPOS* 2016;20:226-31.
24. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:607-20.
25. Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberrations equal? *J RefractSurg* 2001;18:556-62.
26. Han W, Kwan W, Wang J, et al. Influence of eyelid position on wavefront aberrations. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27:66–75.
27. Tzelikis PF, Akaishi L, Trindade FC, Boteon JE. Spherical aberration and contrast sensitivity in eyes implanted with aspheric and spherical intraocular lenses: a comparative study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:827-33.
28. Kuroda T, Fujikado T, Maeda N, Oshika T, Hirohara Y, Mihashi T. Wavefront analysis of higher-order aberrations in patients with cataract. *J CataractRefract Surg* 2002;28:438-44.13.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İnsan Meme Kanseri Hücre Hatlarında Verapamil'in Doksetel, Gemcitabin ve Karboplatin ile Kombine Tedavisinin, Sitotoksik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması*

Dilek YEĞİN¹, Engin ULUKAYA²

¹ Bursa Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Bursa, Türkiye.

² İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Kemoterapi ilaçlarına karşı direnç, kanser tedavisindeki en yaygın ve ciddi klinik sorundur. Başarılı kanser tedavisindeki en büyük zorluk olan bu olguya çoklu ilaç direnci denir. Çoklu ilaç direncinin yaygın bir nedeni P-glikoproteininin aşırı ekspresyonudur. Verapamil, P-glikoprotein ekspresyonunu azaltan bir kalsiyum kanal blokeridir. Bu çalışma, Verapamilin çeşitli dozlarda, MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarını kullanarak, kemoterapötiklerin sitotoksik potansiyelini artırma etkisini araştırdı. İnsan meme kanseri hücre hatları MDA-MB-231 ve MCF-7, Doksetel, Gemcitabin ve Karboplatin kombinasyonlarıyla tedavi edildi. Hücre canlılığı MTT yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Apoptozun varlığı (M30 Antijeni) ELISA yöntemi kullanılarak tespit edildi. Apoptoz tespiti için Annexin-V floresan konjugatları kullanıldı. Primer nekroz veya geç apoptoz (sekonder nekroz) nedeniyle hasarlı membranlara sahip hücrelerin DNA'sına propidyum iyodür, sekonder boya olarak kullanıldı ve floresan mikroskopisi ile analiz edildi. Çalışmada Verapamil'in hem MDA-MB-231 hem de MCF-7 hücre hatlarında Doksetel ve Karboplatinin sitotoksik etkilerini artırdığı tespit edildi. Ek olarak Verapamil, hücre tipine bağlı olarak Gemcitabinin etkinliğini değiştirdi. Verapamil, MCF-7 hücre hattında kaspazla parçalanan sitokeratin 18'i arttırdı. MCF-7 hücrelerinde Gemcitabin-Verapamil kombinasyonunun kullanılmasının sitotoksik etkiyi artırma açısından etkili bir strateji olabileceği düşünüldü. Ancak bu sonuçların daha fazla ve farklı deneylerle doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Verapamil. Çoklu İlaç Direnci. Meme Kanseri. P-Glikoprotein. Apoptoz.

Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Combined Treatment of Verapamil with Docetaxel, Gemcitabine and Carboplatin in Human Breast Cancer Cell Lines

ABSTRACT

Resistance to chemotherapeutic drugs is the most common and serious clinical problem in cancer treatment. This phenomenon, which is the major challenge in successful cancer therapy, is referred to as multidrug resistance. A frequent reason for multidrug resistance is the heightened production of P-glycoprotein. Verapamil, a calcium channel antagonist, diminishes P-glycoprotein levels. This study investigated the effect of Verapamil at various doses on enhancing the cytotoxic potential of chemotherapeutics using MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cell lines. Human breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7 were treated with combinations of Docetaxel, Gemcitabine, and Carboplatin. Cell viability was assessed using the MTT method. The presence of apoptosis (M30 Antigen) was detected using the ELISA method. Annexin-V fluorescent conjugates were used for apoptosis detection. Propidium iodide, which binds to the DNA of cells with damaged membranes due to primary necrosis or late apoptosis (secondary necrosis), was used as a secondary dye and analyzed by fluorescence microscopy. In this study, Verapamil was observed to amplify the cytotoxicity of Docetaxel and Carboplatin in both MDA-MB-231 and MCF-7 cell lines. Furthermore, Verapamil influenced the effectiveness of Gemcitabine in a cell type-dependent manner. Verapamil increased caspase-cleaved cytokeratin 18 in MCF-7 cell line. It is thought that the use of Gemcitabine-Verapamil combination in MCF-7 cells may be an effective strategy in terms of increasing the cytotoxic effect. However, these results need to be confirmed with more and different experiments.

Keyword: Verapamil, Multidrug Resistance, Breast Cancer, P-Glycoprotein, Apoptosis.

Geliş Tarihi: 30.Eylül.2024

Kabul Tarihi: 20.Aralık.2024

Dr. Dilek YEĞİN
T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi,
Merkez Laboratuvarı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0533 657 61 57
E-posta: dyegin2@gmail.com

* 2. Multidisipliner Kanser Araştırma Sempozyumu'nda (24-27 Şubat 2008, Uludağ/Bursa) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:
Dilek YEĞİN: 0000-0001-9933-5297
Engin ULUKAYA: 0000-0003-4875-5472

Meme kanseri dünyanın her yerinde kadınları etkileyen yaygın bir kanserdir¹. Sitotoksik ajanlarla sistemik kemoterapi tedavi rejimlerinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir². Meme kanseri tedavisinin erken ve ileri aşamaları için önerilen en yaygın ajan taksan bazlı kemoterapidir³. Dosetaksel, meme kanseri de dahil olmak üzere kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan klasik bir antimitotik kemoterapi ilacıdır⁴. Gemsitabin, antimetabolit, antineoplastik ajan olarak yaygın şekilde kullanılan bir nükleozid analogudur. Yumurtalık, mesane, küçük hücreli olmayan akciğer, pankreas ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli durumların tedavisinde tek başına veya diğer antikanser ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanır⁵. Karboplatin, geniş spektrumlu antitümör aktivitesine sahip, tek ajan olarak veya çoklu tümörlerin tedavisinde kombinasyon halinde kullanılan bir Sisplatin türevidir⁶. Meme kanserinde hastalık heterojen olup, klinik pratikte kemoterapinin yanı sıra cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler olarak çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Daha spesifik tedaviler arasında hormon tedavisi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi yer alır. Yine de ilaç direncine bağlı olarak tedavi başarısızlığı ve hastalığın tekrarlamaşı tüm meme kanseri türlerinde yaygın olmaya devam etmektedir. Kemoterapi direnci, tümörlerin kendine özgü ve doğal bir özelliği olabilir. Tümörlerin direnç mekanizmaları daha önce, değişen membran ilaç taşınması, değişen DNA onarımı ve değişen apoptoz mekanizmaları gibi tümör hücresi değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir^{7,8}. Çoklu ilaç direnci (MDR), farklı kimyasal yapılar ve farklı etki mekanizmaları ile karakterize edilen kemoterapötik ilaçlara karşı mikroorganizmaların ve kanser hücrelerinin kazanılmış bir tür ilaç direncidir. MDR, kemoterapi ilacını hücreden dışarı çıkaran ve konsantrasyonunu etkili olanın altına düşüren çeşitli proteinlerin aşırı ekspresyonunun bir sonucudur⁹. P-glikoprotein (P-gp) veya çoklu ilaç direnci proteini 1 (MDR1), birçok kemoterapötik ilaç da dahil olmak üzere substratlarını aktif olarak hücre dışına çıkaran ATP'ye bağımlı bir çoklu ilaç taşıyıcısıdır¹⁰. Bu nedenle çoklu ilaç direncinin gelişmesinde çok önemli rol oynar. P-gp'nin birçok tümör tipinde aşırı eksprese edildiği bilinmektedir^{11,12}. Kanser hücrelerinde P-gp'nin artan ekspresyonunun, çok sayıda antikanser ilacın akışını arttırdığı, kemoterapötik ilaçların hücre içi birikiminin azalmasına yol açtığı ve dolayısıyla çeşitli tümör hücrelerinde kemorezistansa katkıda bulunduğu doğrulanmıştır¹³. Verapamil bir çeşit kalsiyum kanal blokeridir. Verapamil ayrıca bir dizi ilacın taşınması ve metabolizması ile yakından ilişkili olan P-gp'nin spesifik bir inhibitörüdür¹⁴. Verapamil klasik bir kemosenstizandır¹⁵.

Bu çalışmada MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanser hücre hatlarında Verapamili, tedavide kullanılan ajanların değişik dozları ile kombine ederek, ilaç

etkinliğini arttırıp arttırmadığı araştırıldı. Böylece meme kanseri için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amaçlandı. Bu doğrultuda Dosetaksel, Gemsitabin ve Karboplatin kanser ilaçları seçildi. Bu ilaçlar hem tek başlarına hem de Verapamil ile kombinasyon halinde kullanıldı.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

MDA-MB-231 ve MCF-7 İnsan meme kanseri hücre hatları kullanıldı. Meme kanseri hücre hatları Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu'ndan (ATCC, Manassas, VA, ABD) temin edildi. RPMI 1640 besiyeri (Hyclone USA) kullanıldı. %1 Penisilin-Streptomisin (Hyclone, USA) eklendi. MCF-7 hücre hattı için besiyeri İçerisine %10 Fetal sıgır serumu (Biochrom AG Berlin), MDA-MB-231 hücreleri için %5 Yenidoğan buzağı serumu (Hyclone USA), %1 L-glutamin (EuroClone Europe) ilave edilerek, %5'lik CO₂'li inkübatörde 37°C'de hücreler büyümeye bırakıldı.

MTT Testi İle Kemoterapötik İlaçlar ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

MTT (Metiltiazoltetrazolium) yönteminin esası, hücre kültüründe yetiştirilen hücre hatlarında dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçülmesine dayanır (16). Kullanılan konsantrasyonlar (μ M cinsinden), klinik doza uygun dozların kullanılması amacıyla seçilmiştir. Her iki hücre tipindeki hücrelere, çeşitli konsantrasyonlarda Verapamil (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 μ M) tek başına uygulandı. Uygulanan tedaviden 72 saat sonra % canlılık, MTT metodu ile değerlendirildi. IC₅₀ (Hücrelerin %50'sini inhibe eden konsantrasyon), subletal doz ve subletal doza en yakın nontoksik dozlar tespit edildi. Çalışmanın bundan sonraki deneylerinde MDA-MB-231 hücreleri için subletal doz olan 50 μ M Verapamil ve nontoksik doz olan 25 μ M Verapamil, meme kanseri tedavisinde verilen Dosetaksel, Gemsitabin ve Karboplatin ile kombine edilerek kullanıldı. MCF-7 hücreleri için ise subletal doz olan 100 μ M Verapamil ve nontoksik doz olan 25 μ M Verapamil, Dosetaksel, Gemsitabin ve Karboplatin ile kombine edildi. MDA-MB-231 ve MCF-7 hücreleri 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildi. 24 saat 37°C, %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Çeşitli dozlarda kemoterapötikler ve Verapamil 100 μ l olacak şekilde uygulandı. İlaç tedavisini takiben hücreler 72 saat inkübasyona bırakıldı. Sonrasında tüm kuyucuklara MTT solüsyonu, fosfat tuzlu tampon (PBS) içerisinde (5mg/ml, pH:7.2) 25 μ l olacak şekilde ilave edilerek karanlıkta 37°C, %5 CO₂'li etüvde 4 saat inkübe edildi. Oluşan formazan bileşiklerini çözünür hale getirebilmek için bütün kuyucukların üzerine Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

Verapamil İle Kemoterapötik Etkinin Arttırılması

solüsyonundan (0,01 N HCl'li %10'luk SDS tamponu) 100 µl olacak şekilde ilave edildi. Oluşturdukları renk şiddeti spektrofotometre (FLASHScan S12) ile 570 nm dalga boyunda ölçülerek belirlendi¹⁷.

Apoptotik Etkinin Değerlendirilmesi (M30 Antijen Testi)

Sadece apoptotik hücrelerde aktive olan bir enzim grubu olan kaspazlar, apoptoz sırasında önemli bir sitoskeletal protein olan CK18'i keserek CK18 (CK18-Asp396) üretir. CK18'in (M30-antijeni) Asp396 parçası, M30 monoklonal antikoru tarafından tanınır ve bu da CK18'in bir apoptotik belirteç olduğunu gösterir (18). Kaspazla kırılmış sitokeratin 18'in (M30 Antijen), ELISA yöntemiyle saptanması için 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildi. Sonraki gün hücrelere kemoterapötikler ve Verapamil tedavisi uygulandı. Yöntemden dolayı tedaviden 48 saat sonra tüm kuyucuklara Triton X 100 (%10 distilesuda) 10 µl ilave edildi. 15 dakika oda sıcaklığında 600 rpm'de inkübasyona bırakıldı. 2000 rpm'de 30 sn santrifuj edildi. M30 Apoptosense ELISA (PEVİVA, Bromma, İsveç) kit prospektüsüne uygun olarak çalışma gerçekleştirildi. Oluşan renk şiddeti spektrofotometrik olarak 450 nm'de (FLASHScanS12) ölçüldü¹⁹.

Apoptozun Hücre Membranında Gösterimi: Anneksin V Testi ve Nekrozun Belirlenmesi: Propidyum İyodür Testi

Anneksin-V floresan konjugatları, apoptoz sırasında ortaya çıkan açığa kalan fosfatidilserine spesifik olarak bağlandıkları için apoptozun tespiti için kullanılabilir. Propidyum iyodür (PI), membran geçirimsiz olan ve yalnızca birincil nekroz veya geç apoptoz (ikincil nekroz) nedeniyle zarar görmüş membranlara sahip hücrelerin DNA'sına bağlanan ikinci bir boya olarak kullanılır²⁰. Hücreler altı hücre kültür kaplarına 500.000 hücre/2 ml olacak şekilde ekildi. 48 saat sonra Anneksin V boyama prosedürü tatbik edildi. Bunun için Anneksin-V-FLUOS Roche Mannheim Almanya kiti kullanıldı. Üzerlerine 80 µl hazırlanan boyama çözeltisinden konuldu ve karıştırıldı. Karanlıkta 15-20 dakika 37°C'de inkübe edildi. (Boyama çözeltisi: Az ışıklı ortamda 1.1 ml İnkübasyon buffer, 22 µl Anneksin 5-Fluorescein, 22 µl PI karıştırılarak hazırlandı). Hücreler daha sonra floresan mikroskopu ile analiz edildi²¹.

İstatistiksel Analiz

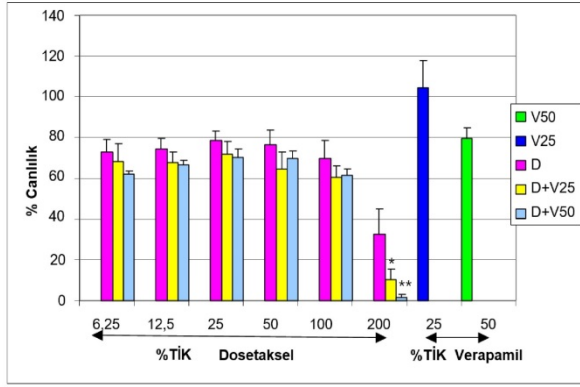
Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile verildi. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. % canlılık değerlerinin ilaç ve doz gruplarına göre karşılaştırmaları ve ilaç-doz etkileşiminin önemliliği iki yönlü varyant analizi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki

karşılaştırmalar Ki-kare testiyle yapıldı. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

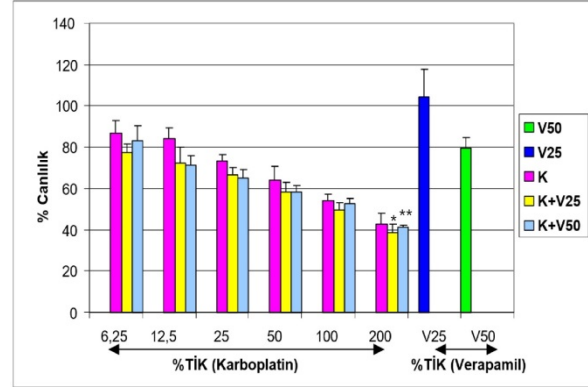
İlaçların Canlılık Üzerine Etkilerinin Gösterilmesi

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerine, çeşitli konsantrasyonlarda Verapamil (200,100, 50, 25, 12.5, 6.25 µM) tek başına uygulandı. Uygulanan tedaviden 72 saat sonra % canlılık, MTT metodu ile değerlendirme yapıldı. IC₅₀ (Hücrelerin %50'sini inhibe eden konsantrasyon), subletal doz ve subletal doza en yakın nontoksik dozlar tespit edildi. Bundan sonrasında subletal doz olan 50 µM Verapamil ve nontoksik doz olan 25 µM Verapamil, meme kanseri tedavisinde kullanılan Dosetaksel, Gemsitabin ve Karboplatin ile kombine edilerek uygulandı. Sonuçlar Dosetaksel, Gemsitabin ve Karboplatinin tek başlarına uygulanan etkileriyle karşılaştırıldı. Bu kombinasyonların kanser hücreleri üzerindeki % canlılık etkisini değerlendirmek için MTT testi yapıldı. Yapılan MTT testine göre; Tek başına Dosetaksel ile Verapamil 25 µM ile kombinasyonu uygulanması karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Dosetaksel tek başına ile Verapamil 50 µM kombinasyonu uygulanması karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Fakat Dosetaksel + Verapamil 25 µM ve Dosetaksel + Verapamil 50 µM kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verapamilin her iki dozu da (25µM, 50µM) Dosetakselin tek başına olan kanser hücresi öldürme etkisini anlamlı oranda arttırdı (Şekil 1-A). Aynı sonuçlara Gemsitabin ve Verapamil kombinasyonlarında ulaşamadı. Gemsitabin tek başına kullanılmasına göre Verapamilin her iki dozunun (25 µM ve 50 µM) Gemsitabin ile kombine kullanılması anlamlı olmadığı gibi, Gemsitabin + Verapamil 25 µM ve Gemsitabin + Verapamil 50 µM kombinasyonlarının birbiriyle karşılaştırmaları da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verapamilin Gemsitabin üzerinde etkisi gösterilemedi (Şekil 1-B). Dosetakselde olduğu gibi Karboplatin tek başına ile Verapamil 25 µM kombinasyonu uygulanması karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Karboplatin tek başına uygulanması ile Verapamil 50 µM kombinasyonu karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Fakat Karboplatin + Verapamil 25 µM ve Karboplatin + Verapamil 50 µM kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verapamilin her iki dozu da Karboplatinle kombine edildiğinde % canlılık üzerine etkiliydi (Şekil 1-C).



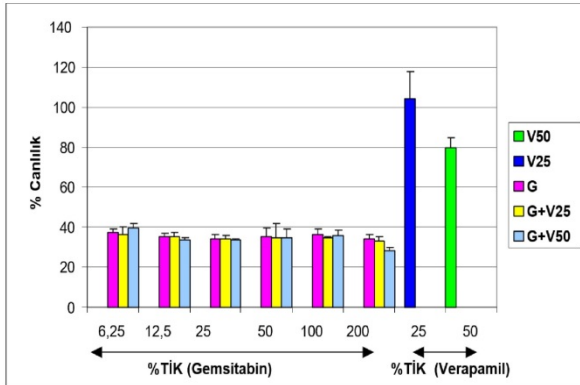
Şekil 1-A.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde Dozetaksel ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 μ M Verapamil, V50: 50 μ M Verapamil. Dozetaksel Test İlaç Konsantrasyon (TİK) değerleri; 200 TİK: 22.6 μ g/ml, 100 TİK: 11.3 μ g/ml, 50 TİK: 5.65 μ g/ml, 25 TİK: 2.82 μ g/ml, 12.5 TİK: 1.41 μ g/ml, 6.25 TİK: 0.70 μ g/ml. *V25 ile kombine tedavi, tek başına Dozetaksele göre anlamlıdır. **V50 ile kombine tedavi, tek başına Dozetaksele göre anlamlıdır.



Şekil 1-C.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde Karboplatin ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 μ M Verapamil, V50: 50 μ M Verapamil. TİK değerleri Karboplatin: 200 TİK: 31.6 μ g/mL, 100 TİK: 15.8 μ g/mL, 50 TİK: 7.9 μ g/mL, 25 TİK: 3.95 μ g/mL, 12.5 TİK: 1.97 μ g/mL, 6.25 TİK: 0.98 μ g/mL *V25 ile kombine tedavi, tek başına Karboplatine göre anlamlıdır. **V50 ile kombine tedavi, tek başına Karboplatine göre anlamlıdır.



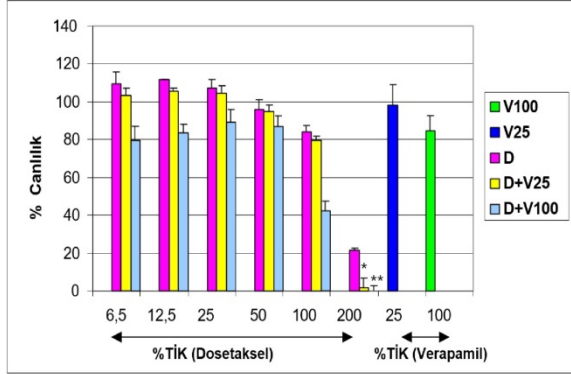
Şekil 1-B.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde Gemcitabin ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 μ M Verapamil, V50: 50 μ M Verapamil, Gemcitabin: 200 TİK: 50 μ g/mL, 100 TİK: 25 μ g/mL, 50 TİK: 12.5 μ g/mL, 25 TİK: 6.25 μ g/mL, 12.5 TİK: 3.125 μ g/mL, 6.25 TİK: 1.56 μ g/mL.

MCF-7 insan meme kanseri hücrelerine, çeşitli konsantrasyonlarda Verapamil (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 μ M) tek başına uygulandı. Uygulanan tedaviden 72 saat sonra % canlılık, MTT metodu ile değerlendirildi. Subletal doz ve subletal doza en yakın nontoksik dozlar belirlendi. Çalışmanın bundan sonrasında subletal doz olan 100 μ M Verapamil ve nontoksik doz olan 25 μ M Verapamil; Dozetaksel, Gemcitabin ve Karboplatin ile kombine edilerek kullanıldı. Sonuçlar Dozetaksel, Gemcitabin ve Karboplatinin tek başlarına uygulanan etkileriyle karşılaştırıldı. Bu kombinasyonların kanser hücreleri üzerindeki % canlılık etkilerini değerlendirmek için MTT testi yapıldı. Dozetaksel tek başına uygulanması ile Verapamil 25 μ M kombinasyonu karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dozetaksel tek başına uygulanmasıyla Verapamil 100 μ M kombinasyon uygulaması karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.05$). Dozetaksel + Verapamil 25 μ M ve Dozetaksel + Verapamil 100 μ M kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 2-A). Gemcitabin tek başına uygulanması ile Verapamil 25 μ M kombinasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Gemcitabin tek başına uygulanması ile Verapamil 100 μ M kombinasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Bununla birlikte Gemcitabin + Verapamil 25 μ M ve Gemcitabin + Verapamil 50 μ M kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 2-B).

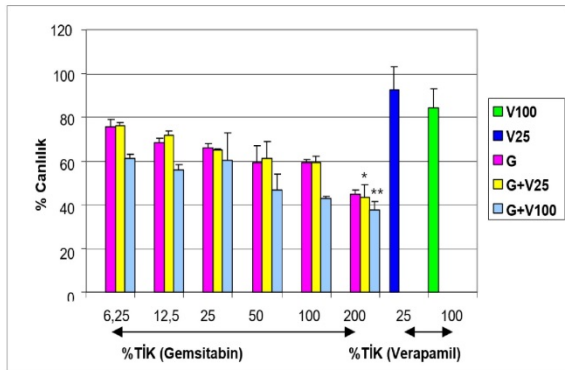
Verapamil İle Kemoterapötik Etkinin Arttırılması

Karboplatin tek başına uygulanması ile Verapamil 25µM kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Karboplatin tek başına uygulanması ile Verapamil 100µM kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Karboplatin + Verapamil 25 µM ve Karboplatin + Verapamil 100 µM kombinasyonları karşılaştırıldığında aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2-C).



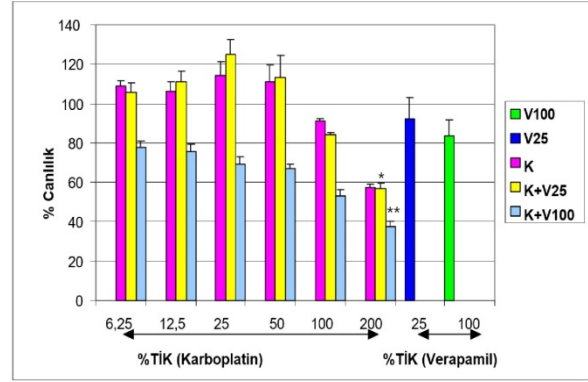
Şekil 2-A.

MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde Dosetaksel ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 µM Verapamil, V100: 100 µM Verapamil. TİK değerleri Dosetaksel: 200 TİK: 22.6 µg/ml, 100 TİK: 11.3 µg/ml, 50 TİK: 5.65 µg/ml, 25 TİK: 2.82 µg/ml, 12.5 TİK: 1.41 µg/ml, 6.25 TİK: 0.70 µg/ml. *V25 ile kombine tedavi, V100 ile kombine tedaviye göre anlamlıdır. **V100 ile kombine tedavi, tek başına Dosetaksele göre anlamlıdır.



Şekil 2-B.

MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde Gemcitabin ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 µM Verapamil, V100: 100 µM Verapamil. TİK değerleri Gemcitabin: 200 TİK: 50 µg/mL, 100 TİK: 25 µg/mL, 50 TİK: 12.5 µg/mL, 25 TİK: 6.25 µg/mL, 12.5 TİK: 3.125 µg/mL, 6.25 TİK: 1.56 µg/mL *V25 ile kombine tedavi, V100 ile kombine tedaviye göre anlamlıdır. **V100 ile kombine tedavi, tek başına Gemcitabine göre anlamlıdır.



Şekil 2-C.

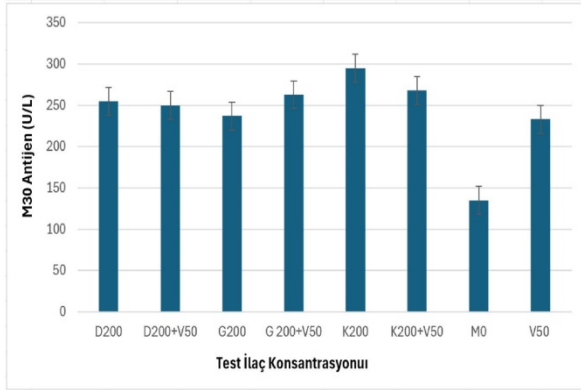
MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde Karboplatin ve kombinasyon uygulaması sonrası MTT metoduna göre % canlılık düzeyleri. V25: 25 µM Verapamil, V100: 100 µM Verapamil. TİK değerleri (Karboplatin): 200 TİK: 31.6 µg/mL, 100 TİK: 15.8 µg/mL, 50 TİK: 7.9 µg/mL, 25 TİK: 3.95 µg/mL, 12.5 TİK: 1.97 µg/mL, 6.25 TİK: 0.98 µg/mL. *V25 ile kombine tedavi, V100 ile kombine tedaviye göre anlamlıdır. **V100 ile kombine tedavi, tek başına Karboplatine göre anlamlıdır.

Apoptotik Etkinin Değerlendirilmesi

M30 Antijen Testi, hücrelerin apoptoz yoluyla ölmesini tespit etmeye yarayan bir yöntemdir¹⁸. Apoptoz sürecine giren hücrelerde meydana gelen kaspaz aracılı sitokeratin 18 parçalanmasını (M30 Antijen) belirlemek için ELISA yöntemi kullanıldı. Her iki hücre tipine Dosetaksel, Gemcitabin, Karboplatin ve Verapamil tedavi uygulaması yapıldıktan sonra çalışıldı. Şekil 3-A'da görüldüğü gibi MDA-MB-231 hücre hatlarında; Dosetaksel 200 TİK'in Verapamil 50 µM ile beraber (%4,8) kullanımı tek başına Dosetaksel 200 TİK (%4,9) göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i (M30 antijen) anlamlı derecede değiştirmemiştir ($p=0.828$). Gemcitabin 200 TİK ile Verapamil 50 µM'in birlikte kullanımı (%5,0), tek başına Gemcitabin 200 TİK (%4,5) kullanımına göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i (M30 antijen) anlamlı derecede değiştirmemiştir ($p=0.256$). Verapamil 50 µM'in Karboplatin 200 TİK ile birlikte kullanımı (%5,1) tek başına Karboplatin 200 TİK'e (%5,6) göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i (M30 antijen) anlamlı derecede değiştirmemiştir ($p=0.268$). Verapamil kombinasyonlarına ilişkin apoptoz, MDA-MB-231 hücre hatlarında her üç ilaç grubunda da gösterilememiştir.

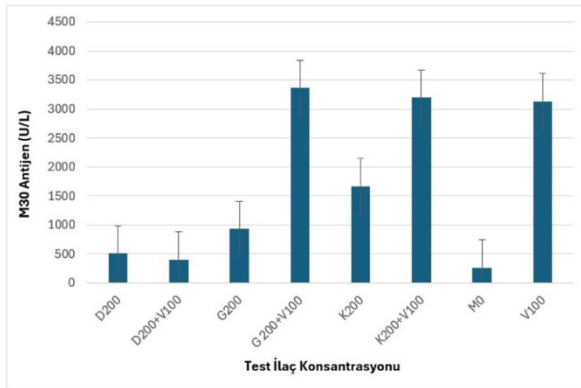
Şekil 3-B'de görüldüğü gibi MCF-7 hücrelerinde; Dosetaksel 200 TİK ile Verapamil 100 µM'in birlikte kullanılması (%7,4), tek başına Dosetaksel 200 TİK'e (%9,2) göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i (M30 antijeni) anlamlı derecede azaltmıştır ($p=0.001$). Gemcitabin 200 TİK ile Verapamil 100 µM'in birlikte kullanılması (%40,2), tek başına Gemcitabin 200 TİK'e göre (%15,7), kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i

(M30 antijeni) anlamlı derecede arttırmıştır ($p<0.001$). Karboplatin 200 TİK ile Verapamil 100 μ M'in birlikte kullanılması (%39,0) tek başına Karboplatin 200 TİK'e (%25,0) göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18'i (M30 antijeni) anlamlı derecede arttırmıştır ($p<0.001$). Verapamil kombinasyonlarına ilişkin apopitoz MCF-7 hücre hatlarında Gemsitabin ve Karboplatin ilaç gruplarında gösterilmiştir.



Şekil 3-A.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil tedavisinden sonra kaspazla parçalanmış sitokeratin 18 (M30 Antijeni) düzeyleri. D200: Dosetaksel 200 TİK: 22,6 μ g/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 μ g/mL, Karboplatin 200 TİK: 31,6 μ g/mL, V50: Verapamil 50 μ M, MO: Tedavi edilmemiş kontrol grubu.



Şekil 3-B.

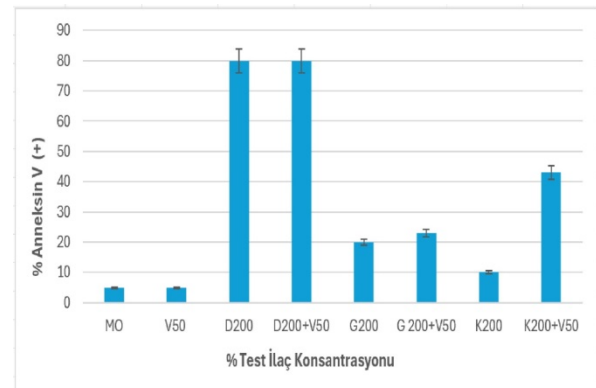
MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil tedavisinden sonra kaspazla parçalanmış sitokeratin 18 (M30 Antijeni) düzeyleri. D200: Dosetaksel 200 TİK: 22.6 μ g/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 μ g/mL, Karboplatin 200: 31.6 μ g/mL, V100: Verapamil 100 μ M, MO: Tedavi edilmemiş kontrol grubu.

Apopitozun Hücre Membranında Gösterilmesi (Anneksin V Testi)

Şekil 4-A da görüldüğü üzere MDA-MB-231 hücrelerinde; Kontrol hücrelerinde %5 oranında anneksin V pozitifliği tespit edildi ($p=1.000$).

Dosetaksel kombinasyonu (%80 anneksin V pozitif), tek başına Dosetaksele göre (%80 anneksin V pozitif) göre anneksin V pozitifliğini anlamlı derecede arttırmadı ($p=1.000$). Gemsitabin kombinasyonu (%23 anneksin V pozitif) tek başına Gemsitabine göre (%20 anneksin V pozitif) göre anneksin V pozitifliğini anlamlı derecede arttırmadı ($p=0.286$). Ancak Karboplatin kombinasyonu (%43 anneksin V pozitif) tek başına Karboplatine (%10 anneksin V pozitif) göre anneksin V pozitifliğini anlamlı derecede arttırdı ($p<0.001$). MDA-MB-231 hücre hatlarında Verapamilin Dosetaksel ya da Gemsitabin ile kombinasyonunda apopitotik etki gösterilemedi. Ancak Karboplatinin Verapamil ile kombinasyon uygulamasında, tek başına Karboplatine göre apopitotik etki gösterildi.

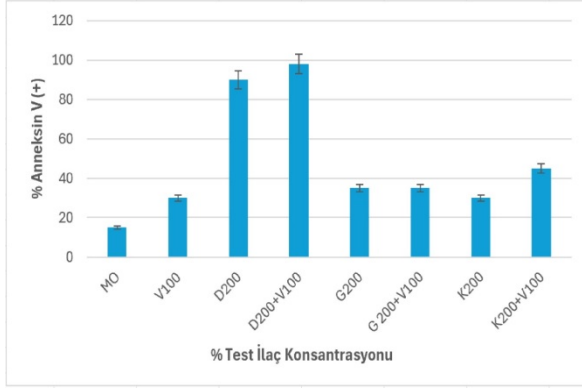
Şekil 4-B'de görüldüğü üzere MCF-7 hücrelerinde; Kontrol hücrelerinde %15 oranında anneksin V pozitifliği saptandı ($p<0.001$). Dosetaksel kombinasyonu (%98 anneksin V pozitifliği), tek başına Dosetaksele (%90 anneksin V pozitifliği) göre anneksin V pozitifliğini anlamlı derecede arttırdı ($p<0.001$). Gemsitabin kombinasyonu (%35 anneksin V pozitifliği) tek başına Gemsitabine (%35 anneksin V pozitifliği) göre anneksin V pozitifliğini değiştirmede ($p=1.000$). Karboplatin kombinasyonu (%45 anneksin V pozitifliği) tek başına Karboplatine (%30 anneksin V pozitifliği) göre anneksin V pozitifliğini anlamlı derecede arttırdı ($p<0.001$). MCF-7 Hücre Hatlarında; Verapamilin Gemsitabin ile kombinasyonunda apopitotik etki gösterilemedi. Ancak Dosetaksel ve Karboplatinin Verapamil ile kombinasyonlarının, tek başlarına ilaç kullanımlarına göre apopitotik etkileri gösterildi.



Şekil 4-A.

Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil ile tedaviden sonra MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde Anneksin V pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi. MO: Tedavi edilmemiş kontrol grubu, D200: Dosetaksel 200 TİK: 22.6 μ g/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 μ g/mL, Karboplatin 200 TİK: 31.6 μ g/mL, V50: Verapamil 50 μ M, % Anneksin V (+): Anneksin V pozitif boyama yüzdesi

Verapamil İle Kemoterapötik Etkinin Arttırılması



Şekil 4-B.

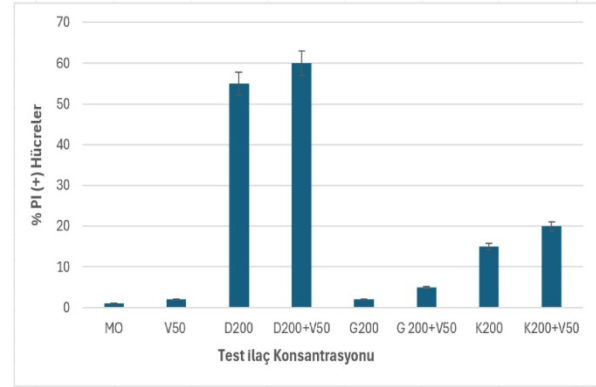
Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil ile tedaviden sonra MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde Annexin V pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi. MO: Tedavi edilmeyen kontrol hücre grubu, D200: Dosetaksel 200 TİK: 22,6 µg/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 µg/mL, Karboplatin 200 TİK: 31,6 µg/mL, V100: Verapamil 100 µM, % Annexin V (+): Annexin V pozitif boyanma yüzdesi.

Nekrozun Gösterilmesi (Propidyum İyodür Testi)

PI, yalnızca membran bütünlüğü bozulmuş, yani ölü hücreleri boyayabilen bir boyadır. Membran bütünlüğü sağlam olan (intakt) hücreler ise PI tarafından boyanmazlar. PI, membran geçirimsiz olan ve yalnızca birincil nekroz veya geç apoptoz (ikincil nekroz) nedeniyle zarar görmüş membranlara sahip hücrelerin DNA'sına bağlanan ikinci bir boya olarak kullanılır²⁰. Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil uygulandıktan sonra PI pozitifliği araştırıldı. Şekil 5-A da görüldüğü üzere MDA-MB-231 hücre hatlarında; Kontrol hücrelerinde %1 oranında PI pozitifliği saptandı (p=0.281). Dosetaksel kombinasyonu (%60 PI pozitif) tek başına Dosetaksele (%55 PI pozitif) göre PI pozitifliğini anlamlı derecede arttırmadı (p=0.134). Gemsitabin kombinasyonu (%5 PI pozitif) tek başına Gemsitabine (%2 PI pozitif) göre PI pozitiflik oranını anlamlı derecede arttırdı (p=0.017). Karboplatin kombinasyonu (%20 PI pozitif) ise tek başına Karboplatine (%15 PI pozitif) göre PI pozitifliği, istatistik anlamlılık sınırının biraz üzerinde kaldı (p=0.051). MDA-MB-231 Hücre hatlarında Verapamilin her üç ilaçla olan kombinasyonlarında değişik oranlarda birincil nekroz veya geç apoptoz (ikincil nekroz) saptanmasına rağmen, yalnızca Gemsitabin kombinasyon uygulamasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

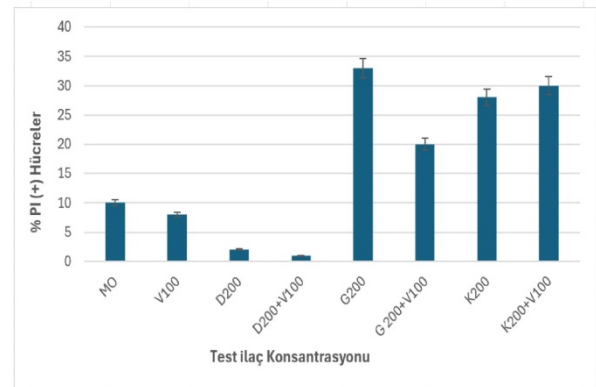
Şekil 5-B de görüldüğü üzere MCF-7 hücre hatlarında; Kontrol hücrelerinde %10 PI pozitifliği saptandı (p=0.289). Dosetaksel kombinasyonu (%0 PI pozitif) tek başına Dosetaksele (%2 PI pozitif) göre PI pozitifliğini anlamlı derecede azalttı (p=0.004). Gemsitabin kombinasyonu (%20 PI pozitif) tek başına Gemsitabine (%32 PI pozitif) göre PI pozitifliğini

anlamlı derecede azalttı (p<0.001). Karboplatin kombinasyonu (%27 PI pozitif) tek başına Karboplatine (%27 PI pozitif) göre PI pozitifliğini anlamlı derecede değiştirmeydi (p=1.000). MCF-7 Hücre hatlarında; Dosetaksel ve Gemsitabin kombinasyonları tek başlarına ilaç kullanımlarına göre PI pozitiflik oranlarını anlamlı derecede azaltıyor iken, Karboplatin kombinasyonunda tek başına ilaç kullanımına göre PI pozitiflik oranında anlamlı değişiklik görülmedi.



Şekil 5-A.

MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hattında Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil ile tedaviden sonra PI pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi. MO: Tedavi edilmeyen kontrol hücre grubu, D200: Dosetaksel 200 TİK: 22,6 µg/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 µg/mL, Karboplatin 200 TİK: 31,6 µg/mL, V50: Verapamil 50 µM, % PI (+): PI pozitif boyanma yüzdesi.



Şekil 5-B.

Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin ve Verapamil ile tedaviden sonra MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde PI pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi. MO: Tedavi edilmeyen kontrol hücre grubu, D200: Dosetaksel 200 TİK: 22,6 µg/mL, G200: Gemsitabin 200 TİK: 50 µg/mL, Karboplatin 200 TİK: 31,6 µg/mL, V100: Verapamil 100 µM, % PI (+): PI pozitif boyanma yüzdesi.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, MDA-MB-231 ve MCF-7 insan meme kanseri hücre hatlarında, seçilen kemoterapötik ilaçların sitotoksik etkileri incelendi. Ayrıca, çoklu ilaç direnç proteini P-gp'yi inhibe eden Verapamilin bu ilaçlarla olan kombinasyonları değerlendirildi. Literatür taramasında elde edilen sonuçlara dayanarak, meme kanseri tedavisinde kullanılan ve daha önce Verapamil ile birlikte kombine edilerek kullanımı ya hiç çalışılmamış ya da çok az araştırılmış olan kemoterapötik ilaçlar; Dosetaksel, Gemsitabin, Karboplatin tercih edildi. Seçilen ilaçların kanser hücrelerine yönelik sitotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan MTT yöntemi uygulandı ve hücrelerin % canlılık oranları hesaplandı. Oluşan hücre ölümlerinin apopitozdan mı yoksa nekrozdan mı kaynaklandığı araştırıldı.

Daha önceki çalışmalarda Verapamil çeşitli tümör tiplerinde denenmiştir ve bunlardan bazıları şöyledir; Cadagan ve ark. Hücre hatları L929 (fare fibrosarkomu) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinomu) hücrelerinde, sitotoksik ilaçlar Doksorubisin, Vinkristin ve Paklitaksel'e karşı doğuştan veya kazanılmış direnci ortadan kaldırmak için üç modüle edici ajanın (Kinin, Verapamil ve Sinarizin) etkilerini araştırmışlar. En etkili kombinasyonun Kinin-Verapamil ile sitotoksik ilaç olan Doksorubisin olduğunu belirtmişlerdir²². Bu iki sonuç, Verapamilin yalnızca epiteliyal tümörlerde değil, aynı zamanda stromal tümörlerde de etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer yapılan çalışmalar şöyledir: Guo ve ark. Adriamisin (ADR) dirençli meme kanseri (MCF 7/ADR) hücrelerinde Dosetaksel ve Verapamilin birlikte uygulamasının p-gp'nin akış aktivitesini belirgin şekilde inhibe ettiğini ve hücre apopitozunu hızlandırdığını, bunun da antitümör aktivitesinde iyileşme ve MDR'nin tersine çevrilmesiyle sonuçlandığını rapor etmişlerdir²³. Uematsu ve ark. yaptıkları çalışmada insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinin iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) sferoidlerinin kemo-duyarlılığını araştırmış ve bir p-gp inhibitörü olan Verapamilin, Daunorubisin, Dosetaksel ve Arsenik Disülfid'in antiproliferatif etkilerini kısmen arttırdığını bulmuşlardır²⁴. Kars ve ark. da dirençli MCF-7 hücre hatlarında, Paklitaksel, Dosetaksel, Vinkristin ve Doksorubisinin Verapamil ile birlikte kullanılmasının çoklu ilaç direncini engellemeye yardımcı olduğu tespit etmişlerdir²⁵. Bu çalışmada MCF-7 hücrelerinde Verapamilin Dosetaksel ile kombinasyon uygulamasında, tek başına kullanımına göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18 miktarında anlamlı artış görülmüyorken, Verapamilin Gemsitabin ve Karboplatinin ile kombinasyonları tek başlarına ilaç kullanımlarına göre kaspazla kırılmış sitokeratin 18

miktarını, apopitozu (M30 antijen) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır (Şekil 3-B). Anneksin V boyama uygulamasına göre de Karboplatin kombinasyonlarında Anneksin V pozitifliği anlamlı derecede artmıştır (Şekil 4-B). Mohseni ve ark. H1299 Akciğer kanseri hücrelerinin kemo duyarlılığının Verapamil ile düzeltilip düzeltilemeyeceğini araştırmak için, Dosetaksel/Verapamil ve Vinblastin/Verapamilin hücresele proliferasyon ve apopitotik yanıt üzerindeki birleşik etkilerini incelemişlerdir. Her iki ajanın kombine konsantrasyonlarına Verapamil eklenmesi, hücre canlılığında önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Ayrıca Verapamilin, Dosetaksel ile birlikte, apopitotik hücre yüzdesini arttırdığını ortaya koymuşlardır²⁶. Bu çalışmada ise her iki hücre hattında Dosetakselin Verapamil ile kombinasyonu apopitotik hücre oranını anlamlı derecede arttırmıyorken, MCF-7 hücre hatlarında Verapamilin Gemsitabin ve Karboplatin ile kombinasyonları, tek başına uygulamalarına göre apopitotik hücre oranını anlamlı derecede arttırmıştır (Şekil 3-B). Jaferian ve ark. yine H1299 Akciğer kanseri hücrelerinde Verapamilin, Dosetaksel ve Vinblastinin sitotoksik etkilerini arttırdığını buldular. P-gp aktivitesinin Verapamil tarafından inhibisyonunun, her bir ajanın tek başına tedavisinden daha düşük hücre canlılığı ile sonuçlandığını gösterdiler²⁷. Li ve ark. Paklitaksel ve Verapamilin, MCF-7/ADR hücreleri üzerindeki sinerjistik etkisini araştırdılar. MCF-7/ADR hücrelerinin apopitoz oranının, Paklitakselin tek başına tedavisine kıyasla kombinasyon tedavisinde 6 kat arttığını gösterdiler. Bu veriler, Paklitaksel ve Verapamil kombinasyon terapisinin, hücre apopitozunu teşvik etmede sinerjistik etki sağladığını aydınlatmıştır. Paklitaksel ve Verapamil kombinasyonu, hücre döngüsünün ilerlemesini durdurarak hücre çoğalmasını önleyebilir ve hücre apopitozunu teşvik edebilir (28). Yan ve ark. termokimyasal ısının Verapamil ile birlikte kullanımının, hücre içi ADR oranını ve MCF-7/ADM (ADM-resistant line MCF) hücre hatlarının apopitoz hızını arttırdığını bulmuşlardır²⁹. Zhao ve ark. Verapamil ve Gemsitabinin İnsan pankreatik adenokarsinom hücre hatlarında (L3.6pl) kombine pro-apopitotik etkileri olduğunu belirlemişlerdir³⁰. Nandi ve ark. ise meme kanseri kök hücreleri (BCSC) ve MDA-MB-231 hücrelerinde Kaempferol'ün Verapamil ile kombinasyonunun tek başına Kaempferol'den daha güçlü etkinliğe sahip olduğunu ve G2/M'ye bağlı hücre döngüsü durmasını indüklediğini gösterdiler³¹. Kayouka ve ark. İnsan karaciğer kanseri hücreleri (HepG2) hücrelerinde Oleanolik Asitin Verapamil ile kombinasyonunun sitotoksitesiyi büyük ölçüde arttığını, 72 saat sonra hücre canlılığının %63,7 den %25'e düştüğünü gösterdiler. Bu sonuçları ise, P-gp'nin inhibe edilmesinin Oleanolik Asitin kemoterapötik

Verapamil İle Kemoterapötik Etkinin Arttırılması

aktivitesini arttığını göstermiştir şeklinde yorumladılar³².

Bu çalışmada ise Verapamil, MDA-MB-231 hücrelerinde Doseetakselin ve Karboplatinin sitotoksitesini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmıştır ve Doseetaksel + Verapamil 25 µM kombinasyonu ile Doseetaksel + Verapamil 50 µM kombinasyonu arasında sitotoksitate açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 1-A). Aynı sitotoksik etki, daha düşük dozlarda görülebilmektedir. Bu nedenle de MDA-MB-231 hücre hattında daha düşük Verapamil dozu kullanılarak yüksek sitotoksik etki elde edilebilmektedir. Bu durum kemoterapötik ilaçların istenmeyen yan etkilerinden korunmada önemli olabilir. Özellikle MDA-MB-231 hücre hattının invaziv karakterli olduğu göz önüne alındığında bu önem daha da artmaktadır.

Bu çalışmada Verapamil; Gemsitabin ve Karboplatin ilaç gruplarında, MCF-7 hücre hatlarında M30 antijenini arttırmaktadır (Şekil 3-B). Dolayısıyla apoptozu arttırmıştır. Ancak MDA-MB-231 hücre hatlarında aynı etki bulunmamıştır (Şekil 3-A). MDA-MB-231 hücrelerinde M30 antijeni yaklaşık 220 U/L düzeylerindeyken, MCF-7 hücrelerinde 2000 U/L düzeylerine kadar çıkabilmiştir. Bu bulgular, MCF-7 hücrelerinin esas olarak apoptozla öldüğünü göstermektedir. Nitekim Ari ve ark. yaptıkları çalışmada MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerine klasik meme kanseri tedavisi olan 5-Flourourasil-Epirubisin-Siklofosamid (FEC) tedavisini uygulanmışlar ve MDA-MB-231 hücrelerinin nekrozisle ölüerken, MCF-7 hücrelerinin tipik olarak apoptozla öldüğünü bulmuşlardır³³.

Bu çalışmada hem MDA-MB-231 hücre hatlarında hemde MCF-7 hücre hatlarında Verapamil, Doseetakselin ve Karboplatinin sitotoksitesini (MTT metodu ile) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Fakat Verapamil, MDA-MB-231 hücrelerinde Gemsitabinin sitotoksik etkisini arttırmıyorken (Şekil 1-B), MCF-7 hücrelerinde anlamlı olarak arttırmaktadır (Şekil 2-B). Bundan ötürü bu çalışmada ilginç olarak, Verapamilin Gemsitabinin etkinliğini hücre tipine bağlı olarak modifiye ettiği bulunmuştur. MDA-MB-231 insan meme kanser hücre hatlarında ilaç gruplarına, doz gruplarına ve ilaç-doz etkileşimlerine göre % canlılık ortalamaları farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada her iki hücre tipinde (MDA-MB-231, MCF-7) Doseetaksel ve Karboplatinin, Verapamil ile kombinasyonunun, sitotoksik etkiyi arttırdığı gösterilmiş oldu. Gemsitabinin enzimlerle hızlı metabolizma, böbrek yoluyla hızlı atılım nedeniyle etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle etkinliğini arttırmak için, gastrointestinal toksisiteye neden olan yüksek dozlarda Gemsitabin alınması tavsiye edilir. Birçok kanser türü Gemsitabine direnç geliştirmektedir⁸. Bu durum göz

önünde bulundurulduğunda MCF-7 hücrelerinde, Gemsitabin-Verapamil kombinasyonunun kullanılmasının, sitotoksik etkiyi artırması açısından etkili bir strateji olabileceği düşünülmüştür. Ancak daha fazla, farklı deneyler ile bu sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Verapamilin apoptoz ve nekroz mekanizmalarına yönelik olarak, protein seviyesinde detaylı analizlerin yapılması ve daha fazla kanser hücre hattında deneylerin uygulanması.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 27 Mart 2007

Karar No: 29

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.U.; Veri toplama ve işleme: D.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.Y., E.U.; Makalenin yazılması: D.Y., E.U.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalenin yazımında sağladığı destek için Uzm. Dr. Şeniz Korkmaz'a teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kısaltmalar

| | |
|------|-----------------------------------------|
| MI | : Minimum yaşam |
| MO | : İlaç uygulanmamış kontrol hücre grubu |
| MTT | : Metiltiazoltetrazolium |
| P-gp | : P-glikoprotein |
| TİK | : Test İlaç Konsantrasyon |
| MDR | : Çoklu İlaç Direnci |
| MDR1 | : Çoklu ilaç direnci proteini 1 |
| PI | : Propidyum iyodür |

Kaynaklar

1. Makhoul I, Atiq M, Alwbari A, et al. Breast Cancer Immunotherapy: An Update. Breast Cancer (Auckl). 2018;12:1178223418774802. Published 2018 May 30. doi:10.1177/1178223418774802
2. Sachdev JC, Jahanzeb M. Use of Cytotoxic Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Putting Taxanes in Perspective. Clin Breast Cancer. 2016;16(2):73-81. doi:10.1016/j.clbc.2015.09.007
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4):452-478. doi:10.6004/jnccn.2020.0016
4. Saloustros E, Mavroudis D, Georgoulas V. Paclitaxel and docetaxel in the treatment of breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(15):2603-2616. doi:10.1517/14656566.9.15.2603
5. Pandit B, Royzen M. Recent Development of Prodrugs of Gemcitabine. Genes (Basel). 2022;13(3):466. Published 2022 Mar 5. doi:10.3390/genes13030466

6. Lynce F, Nunes R. Role of Platinums in Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(5):50. Published 2021 Mar 22. doi:10.1007/s11912-021-01041-x
7. Tang Y, Wang Y, Kiani MF, et al. Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(5):335-343. doi:10.1016/j.clbc.2016.05.012
8. Majidinia M, Yousefi B. Breast tumor stroma: A driving force in the development of resistance to therapies. *Chem Biol Drug Des.* 2017;89(3):309-318. doi:10.1111/cbdd.12893
9. Thomas C, Tampé R. Structural and Mechanistic Principles of ABC Transporters. *Annu Rev Biochem.* 2020;89:605-636. doi:10.1146/annurev-biochem-011520-105201
10. Karthika C, Sureshkumar R. P-Glycoprotein Efflux Transporters and Its Resistance Its Inhibitors and Therapeutic Aspects [Internet]. *Biomarkers and Bioanalysis Overview.* Intech Open; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90430>
11. Waghay D, Zhang Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *J Med Chem.* 2018;61(12):5108-5121. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01457
12. He C, Sun Z, Hoffman RM, et al. P-Glycoprotein Overexpression Is Associated With Cisplatin Resistance in Human Osteosarcoma. *Anticancer Res.* 2019;39(4):1711-1718. doi:10.21873/anticancerres.13277
13. Dong J, Yuan L, Hu C, et al. Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): An updated review. *Pharmacol Ther.* 2023;249:108488. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108488
14. Xing H, Luo X, Li Y, et al. Effect of verapamil on the pharmacokinetics of hydroxycamptothecin and its potential mechanism. *Pharm Biol.* 2020;58(1):152-156. doi:10.1080/13880209.2020.1717550
15. Karwatsky J, Lincoln MC, Georges E. A mechanism for P-glycoprotein-mediated apoptosis as revealed by verapamil hypersensitivity. *Biochemistry.* 2003;42(42):12163-12173. doi:10.1021/bi034149+
16. Alper P, Salomatina OV, Salakhutdinov NF et al. Soloxolone methyl, as a 18βH-glycyrrhetic acid derivate, may result in endoplasmic reticulum stress to induce apoptosis in breast cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2021;30:115963. doi:10.1016/j.bmc.2020.115963
17. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. *Cold Spring Harb Protoc.* 2018;2018(6):10.1101/pdb.prot095505. Published 2018 Jun 1. doi:10.1101/pdb.prot095505
18. Erturk E, Ari F, Akgün O, et al. (2021). Investigation of the efficacy of paclitaxel on some miRNAs profiles in breast cancer stem cells. *Turkish Journal of Biology* 45 (5): 613-623. <https://doi.org/10.3906/biy-2103-46>
19. Genel ME, Adacan K, Selvi S, et al. Apoptosis-inducing, anti-angiogenic and anti-migratory effects of a dinuclear Pd(II) complex on breast cancer: A promising novel compound. *Microvasc Res.* 2024;151:104619. doi:10.1016/j.mvr.2023.104619
20. Erturk E, Onur OE, Aydin I, Akgun O, Coskun D, Ari F. Targeting the epithelial-mesenchymal transition (EMT) pathway with combination of Wnt inhibitor and chalcone complexes in lung cancer cells. *J Cell Biochem.* 2023;124(8):1203-1219. doi:10.1002/jcb.30442
21. O. Akgun, M. Erkisa, F. Ari, Effective and new potent drug combination: histone deacetylase and Wnt/b-catenin pathway inhibitors in lung carcinoma cells, *J. Cell. Biochem.* 120 (2019) 15467e15482.
22. Cadagan D, Merry S. Circumvention of inherent or acquired cytotoxic drug resistance in vitro using combinations of modulating agents. *Anticancer Res.* 2013;33(10):4381-4387.
23. Guo Y, He W, Yang S, et al. Co-delivery of docetaxel and verapamil by reduction-sensitive PEG-PLGA-SS-DTX conjugate micelles to reverse the multi-drug resistance of breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;151:119-127. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.12.012
24. Uematsu N, Zhao Y, Kiyomi A, et al. Chemo-sensitivity of Two-dimensional Monolayer and Three-dimensional Spheroid of Breast Cancer MCF-7 Cells to Daunorubicin, Docetaxel, and Arsenic Disulfide. *Anticancer Res.* 2018;38(4):2101-2108. doi:10.21873/anticancerres.12450
25. Kars MD, Işeri OD, Gunduz U, et al. Reversal of multidrug resistance by synthetic and natural compounds in drug-resistant MCF-7 cell lines. *Chemotherapy.* 2008;54(3):194-200. doi:10.1159/000140462
26. Mohseni M, Samadi N, Ghanbari P, et al. Co-treatment by docetaxel and vinblastine breaks down P-glycoprotein mediated chemo-resistance. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(3):300-309.
27. Jaferian S, Soleymaninejad M, Daraee H. Verapamil (VER) Enhances the Cytotoxic Effects of Docetaxel and Vinblastine Combined Therapy Against Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines. *Drug Res (Stuttg).* 2018;68(3):146-152. doi:10.1055/s-0043-117895
28. Li P, Zhong D, Gong PY. Synergistic effect of paclitaxel and verapamil to overcome multi-drug resistance in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516(1):183-188. doi:10.1016/j.bbrc.2019.05.189
29. Yan X, Hou M, Li SF, et al. Experimental study on thermochemotherapy combined with Verapamil for reversing the multidrug resistance responsible to breast cancer cell. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008 May;39(3):391-3.
30. Zhao L, Zhao Y, Schwarz B, et al. Verapamil inhibits tumor progression of chemotherapy-resistant pancreatic cancer side population cells. *Int J Oncol.* 2016;49(1):99-110. doi:10.3892/ijo.2016.3512
31. Nandi SK, Roychowdhury T, Chattopadhyay S, et al. Deregulation of the CD44-NANOG-MDR1 associated chemoresistance pathways of breast cancer stem cells potentiates the anti-cancer effect of Kaempferol in synergism with Verapamil. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022;437:115887. doi:10.1016/j.taap.2022.115887
32. Kayouka M, Hamade A, Saliba E, et al. P-glycoprotein modulates oleonic acid effects in hepatocytes cancer cells and zebrafish embryos. *Chem Biol Interact.* 2020;315:108892. doi:10.1016/j.cbi.2019.108892
33. Ari F, Napieralski R, Ulukaya E, et al. Modulation of protein expression levels and DNA methylation status of breast cancer metastasis genes by anthracycline-based chemotherapy and the demethylating agent decitabine. *Cell Biochem Funct.* 2011;29(8):651-659. doi:10.1002/cbf.1801

Renal and Patient Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange in Nephrology Practice: A Single-Center Experience

Aysegül ORUC¹, Alparslan ERSOY¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ², Elif YİĞİT³,
Suat AKGÜR¹, Vildan ÖZKOCAMAN², Mahmut YAVUZ¹, Rıdvan ALI²,
Mustafa GÜLLÜLÜ¹, Kamil DİLEK¹, Cuma Bülent GÜL¹, Abdülmecit YILDIZ¹

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Haematology, Bursa, Türkiye.

³ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Türkiye.

ABSTRACT

Therapeutic plasma exchange (TPE) is an alternative treatment approach for specific conditions in the nephrology field. TPE is utilized for the treatment of ANCA-associated vasculitis, anti-GBM disease, thrombotic microangiopathy syndromes, and acute kidney transplant rejection and as part of desensitization protocols in kidney transplant recipients. However, TPE indications are limited, efficacy remains a topic of debate. With this regard, we aimed to evaluate our clinical outcomes of TPE experience among non-transplant kidney diseases. Data from 36 patients (age 44.19±18.66 years; 20 females) underwent TPE were evaluated retrospectively. The number of TPE sessions, diagnosis, pre- and post-procedure laboratory results, vascular access routes, complications, and treatment responses were recorded retrospectively from the electronic file system. Overall, patients underwent an average of 7.42±3.77 TPE sessions. Vascular access was a central venous catheter for all. TPE indications were vasculitis (n: 10), thrombotic microangiopathy (n: 20), glomerulonephritis unresponsive to treatment (n: 4), and anti-phospholipid syndrome (n: 2). 25 patients required hemodialysis, and the dialysis requirement was resolved in 11 patients at the end of treatment. There were no reported serious adverse events. Regarding renal outcome, 10 had normal renal function, 9 had chronic kidney disease, and 10 were on chronic dialysis. Seven people died, 5 of whom required dialysis at the time of diagnosis. It has been observed that the TPE, which is used as an initial, complementary, or salvage treatment option depending on the underlying disease, gives a positive response in terms of kidney and patient survival in patients with favourable initial renal functions.

Keywords: Renal dysfunction. Therapeutic plasma exchange. Vasculitis. Thrombotic microangiopathy syndrome. Outcomes.

Nefroloji Uygulamasında Terapötik Plazma Değişimi ile Böbrek ve Hasta Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

ÖZET

Terapötik plazma değişimi (TPE), nefroloji alanında belirli koşullar için alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. TPE, ANCA ile ilişkili vaskülit, anti-GBM hastalığı, trombotik mikroanjyopati sendromları ve böbrek nakli akut reddinin tedavisinde ve böbrek nakli alıcılarında desensitizasyon protokollerinin bir parçası olarak kullanılabilir. Ancak, TPE endikasyonları sınırlıdır ve etkinliği tartışmalıdır. Bu bağlamda, nakil dışı böbrek hastalıkları arasında TPE deneyimimizin klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. TPE geçiren 36 hastanın (yaş 44,19±18,66 yıl; 20 kadın) verileri retrospektif olarak değerlendirildi. TPE seanslarının sayısı, tanı, işlem öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları, vasküler erişim yolları, komplikasyonlar ve tedavi yanıtları elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak kaydedildi. Genel olarak, hastalar ortalama 7,42±3,77 TPE seansına girdi. Vasküler erişim hepsinde santral venöz kateterdi. TPE endikasyonları vaskülit (n: 10), trombotik mikroanjyopati (n: 20), tedaviye yanıt vermeyen glomerülofrit (n: 4) ve anti-fosfolipid sendromu (n: 2) idi. 25 hasta hemodiyalize ihtiyaç duydu ve 11 hastada tedavi sonunda diyaliz gereksinimi sona erdi. Ciddi bir yan etki bildirilmedi. Tedavi sonunda 10'unun böbrek fonksiyonu düzeldi, 9'unda böbrek disfonksiyonu gelişti ve 10'u kronik diyaliz hastası oldu. Yedi kişi öldü, bunlardan 5'i tanı anında diyalize ihtiyaç duymuştu. Altta yatan hastalığa bağlı olarak ilk, tamamlayıcı veya kurtarma tedavisi seçeneği olarak kullanılan TPE'nin, başlangıçta böbrek fonksiyonları daha iyi olan hastalarda böbrek ve hasta sağkalımı açısından olumlu yanıt verdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek disfonksiyonu. Terapötik plazma değişimi. Vaskülit. Trombotik mikroanjyopati sendromu. Sonuç.

Date Received: November 20, 2024 *
Date Accepted: December 20, 2024

Dr. Ayşegül ORUÇ
Bursa Uludağ University Faculty of
Medicine, Department of Nephrology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0506 204 93 50
E-mail: aysegul@uludag.edu.tr

Presented as an oral presentation at the Elif YİĞİT AYHAN: 0000-0002-6545-7349
"Uluslararası Katılımlı 9. Güncel Böbrek Suat AKGÜR: 0000-0003-1745-6744
Hastalıkları Hipertansiyon ve Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Transplantasyon Kongresi" (October Mahmut YAVUZ: 0000-0001-6755-6386
2020, On-Line). Rıdvan ALI: 0000-0001-6486-3399

Authors' ORCID Information:

Ayşegül ORUÇ: 0000-0002-0342-9692
Alparslan ERSOY: 0000-0002-0710-0923
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Mustafa GÜLLÜLÜ: 0000-0002-8911-7189
Kamil DİLEK: 0000-0001-6149-1913
Bulent GUL: 0000-0003-2467-9356
Abdülmecit YILDIZ: 0000-0002-7105-8897

Therapeutic plasma exchange (TPE) has long been used for certain kidney disorders considered to be associated with circulatory causal factors. TPE procedure relies on removing plasma substances from circulation in exchange for replacement fluid which is usually fresh frozen plasma (FFP). The removed substances usually have a large molecular weight of $>15,000 \text{ Da}^{1,2}$. It is an extracorporeal therapy and according to the technique, vascular access can be required to provide adequate blood volume. There are some important points about this featured procedure that practitioners are responsible for, such as indications, replacement fluid type and amount, anticoagulation, duration, and monitoring for and treating procedural complications¹.

Evidence-based data support using TPE for some specific kidney disorders. Anti-glomerular basement membrane (GBM) disease is the one that evidence of benefit is marked. Besides, in the modern era of advanced drugs, TPE usually finds a place as an additive or a salvage therapy in the nephrology field. Updated guidelines recommend TPE in patients with troublesome conditions like severe renal disease, alveolar haemorrhage, and treatment unresponsiveness³⁻⁶. In this context of the aforementioned challenging issues, patient and renal outcomes with TPE are considerable. With this regard, we aimed to evaluate our clinical outcomes of TPE experience among non-transplant kidney diseases.

Material and Method

Study population

We performed a retrospective study involving patients who underwent TPE therapy in a university hospital between January 2013 and December 2019.

Data were obtained by review of electronic patient files and apheresis unit records. The data of 63 kidney transplant patients and 36 patients who underwent TPE for other nephrological reasons were obtained. Kidney transplant patients were not included in the evaluation.

The number of TPE sessions, diagnosis, pre- and post-procedure laboratory results, vascular access routes, complications, and end-of-treatment responses were recorded retrospectively.

All procedures performed in the study involve human participants in accordance with the ethical standards of the institutional research committee at which the studies were conducted (approval number 2019-14/41) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

TPE procedure

At our center, a centrifugation-based procedure was performed for the TPE. Fresh frozen plasma was used

as replacement fluid. Plasma volume was calculated with the formula $[0.07 \times \text{kg} \times (1 - \text{hematocrit})]$. Pretreatment with diphenhydramine and 20 mg intravenous methylprednisolone was administered. At least 5 sessions with a daily or every other day schedule were performed. During the sessions, adverse events (AEs) and vital signs were recorded.

Outcomes

All the patients were hospitalized during TPE therapy. On discharge, patient status and renal outcome were determined as treatment outcomes. Renal outcome was classified as dialysis dependence, normal renal function, and renal dysfunction. Renal dysfunction is defined as serum creatinine under 1.5 mg/dL.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SPSS software (SPSS: An IBM Company, version 23.0, IBM Corporation, Armonk, NY). The numerical and categorical variables were expressed as the mean \pm standard deviation and ratios, respectively.

The Wilcoxon signed rank test was used for comparisons within the group. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 36 patients' data were evaluated. The mean age was 44.19 ± 18.66 years, and 20 patients were female. Vascular access was obtained by a central venous catheter for all. And there was no reported complication associated with vascular access.

Overall, patients underwent an average of 7.42 ± 3.77 TPE sessions. TPE indications were vasculitis (n: 10), thrombotic microangiopathy (n: 20), glomerulonephritis unresponsive to treatment (n: 4), and anti-phospholipid syndrome (n: 2). Distribution of vasculitis was ANCA associated (n: 5), anti-GBM disease (n: 3), lupus associated (n: 1), and non-classified (n: 1). Glomerulonephritis were distributed as focal segmental glomerulosclerosis (n: 2), acute post-infectious glomerulonephritis (n: 1), and membranoproliferative glomerulonephritis (n: 1). Mean laboratory values at the time of diagnosis revealed serum creatinine 4.79 ± 2.58 mg/dL, eGFR 33.34 ± 5.1 mL/min, haemoglobin 8.7 ± 0.23 g/dL, platelet $142,908.58 \pm 20,866.56/\text{mm}^3$, LDH 620.80 ± 99.9 IU/L. Serum creatinine and urea levels significantly decreased, and eGFR levels significantly increased at the end of TPE therapy (Table I). During the follow-ups, 25 patients required hemodialysis, and at the end of treatment, 11 patients were free of the dialysis.

Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange

Table I. The comparison of changes in laboratory parameters after TPE.

| Variables | Pre-TPE | Post-TPE | p value |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|---------|
| Serum creatinine (mg/dL) | 4.79±2.58 | 3.52±2.87 | ,046 |
| Serum urea (mg/dL) | 138.5±15.8 | 66,60±39,38 | ,002 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 33.34±5.1 | 51,07±45,832 | ,007 |
| Calcium (mg/dL) | 8.70±0.17 | 9,01±0,69 | ,053 |
| LDH (U/L) | 620.80±99.9 | 222,71±35,07 | ,080 |
| Leucocyte (/mm ³) | 11,979.74±1,017.33 | 9406,09±4876,53 | ,100 |
| Haemoglobin (g/dL) | 8.7±0.23 | 9,36±4,58 | ,098 |
| Platelet (/mm ³) | 142,908.58±20,866.56 | 217650,0±79134,11 | ,015 |

TPE: therapeutic plasma exchange; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LDH: lactate dehydrogenase.

There were no reported serious AEs. During the TPE therapy, only mild hypocalcemia and anaemia occurred. In addition to TPE, immunosuppressive treatment consisting of systemic corticosteroids and cyclophosphamide was used for all the patients with vasculitis. Seven patients died, and 5 of 7 required dialysis at the time of diagnosis. Regarding renal outcome, 10 had normal renal function, 9 had renal dysfunction, and 10 were on chronic hemodialysis at discharge (Table II).

Table II. Renal and patient outcomes at the end of TPE therapy.

| Variables | Vasculitis (n: 10) | TMA (n: 20) | Glomerular disease (n: 4) | Anti-fosfolipid Syndrome (n: 2) | Total (n: 36) |
|----------------|--------------------|-------------|---------------------------|---------------------------------|---------------|
| SCr <1.5 mg/dL | 2 (20%) | 8 (40%) | 1 (25%) | - | 10 (27.8%) |
| SCr >1.5 mg/dL | 4 (40%) | 3 (15%) | 1 (25%) | - | 9 (25%) |
| Haemodialysis | 2 (20%) | 6 (30%) | 2(50%) | - | 10 (27.8%) |
| Mortality rate | 2 (20%) | 3 (15%) | 0 | 2 (100%) | 7 (19.4%) |

Values were given as n (%). TPE: therapeutic plasma exchange; TMA: thrombotic microangiopathy; SCr: serum creatinine.

Discussion

TPE is a specialized treatment option for frequently severe conditions with advanced renal involvement, alveolar haemorrhage, and TMA syndromes that could be life-threatening. Our study used TPE as a primary or salvage therapy for critical patients. Renal impairment was a frequent accompanying organ dysfunction, and TPE had a favourable impact on

renal functions with a rate of 44% dialysis independence. However, dialysis requirement at the time of diagnosis was associated with mortality.

Several AEs can occur during the TPE procedure. These AE can be classified as vascular access-associated, anticoagulation-associated, and replacement fluid-associated. Vascular access is an important component of the procedure. The filtration-based TPE procedure is based on convection and requires a blood flow rate of 150-200 mL/min. Whereas in the centrifugation-based procedure, centrifugal force is the mechanistic factor, and a blood flow rate of 10-150 mL/min is adequate. Relevant to the aforementioned factors usually vascular access is needed for adequate blood flow. A central venous catheter, ports, or arteriovenous fistulas or grafts are the options for vascular access¹. In practice, the leading route is a central venous catheter. In our study, a central venous catheter was placed for this purpose to all the patients and there were no reported catheter-associated AE. Additionally, 25 of 36 patients required hemodialysis, and their placed central venous catheter was also used for hemodialysis.

Because the TPE is an extracorporeal therapy, adequate anticoagulation is essential to prevent clotting in the extracorporeal circuit. Citrate and heparin are the 2 standard agents for anticoagulation. Citrate is infused in the extracorporeal circuit, and it chelates ionized calcium to prevent activation of the coagulation cascade. A total of 80% citrate is removed in the centrifugation-based procedure with the discarded plasma centrifugation TPE, whereas only 20%-30% is cleared in the filtration-based TPE. Although citrate has a safety profile, the prominent is hypocalcemia. Compared with citrate, heparin is almost entirely cleared during TPE and is the preferred anticoagulant in filtration-based TPE. Furthermore, instead of citrate, heparin has to be preferred in patients with liver failure¹. In our cohort, a centrifugation-based procedure was used, and citrate was the preferred agent for anticoagulation. Mild hypocalcemia was the only reported AE among our patients.

The replacement fluid type depends on the indication for apheresis, as well as infection and bleeding risks. Human albumin and FFP are the 2 choices for replacement fluid. Compared with FFP, albumin has a lower risk of hypersensitivity reactions, transfusion-related acute lung injury, and transmission of infection but is more expensive. Plasma is convenient for replenishing ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and clotting factors in patients with bleeding. Allergic reactions are prominent AEs of FFP, and to prevent this, patients can be pretreated with diphenhydramine and steroids^{1,5}. In our practice, pretreatment with diphenhydramine and 20 mg intravenous

methylprednisolone is a standard procedure, and there were no reported severe allergic reactions in our cohort.

Prescription of TPE therapy is essential to manage the disease successfully. Beyond indication, the clinician has to assign the parameters of the exchange volume, duration, and number of TPE sessions. TPE sessions typically exchange 1 to a maximum of 1.5 plasma volume. Larger plasma exchange volumes can lead to hypotension. Duration and number of the sessions can differ according to the primary disease, the result obtained, and the targeted substance. We estimated the plasma exchange volume with the formula of $(0.07 \times \text{kg} \times (1 - \text{hematocrit}))$. We aimed not to exceed 1.5 plasma volume for exchange and with this regard, there was no reported hypotension episode among our patients.

Most immune complex (IC) diseases are related to the production of immunoglobulin G (IgG). IgG has an extravascular distribution of 45%, a long half-life of 22 days, and a low turnover rate of 7% a day. Therefore, every other day's schedule of TPE is usually adequate to achieve meaningful clearance, and IgG levels can decrease to 16%-20% of the baseline with 6 sessions. Additionally, like anti-GBM disease, for diseases with a high autoantibody production rate, a daily session schedule is more proper with concomitant immunosuppression. To achieve amelioration, knowing the properties of the targeted substance is essential for the prescription. In our study population, 16 of 36 patients had an IC-mediated disease. Therefore, a daily/every other day schedule was performed, and the mean session number was 7.42 ± 3.77 .

To decide the duration, there are specific markers for monitoring the results. For thrombotic microangiopathy syndromes, platelet count, LDH levels, and evaluation, consecutive blood smears are recommended. In the anti-GBM disease, TPE has to be continued until the serum anti-GBM antibody gets negative.

Clinical guidelines update the indications, procedures, and details about TPE therapy. TPE is recommended for various diseases of different systems. In nephrology practice, out of the transplantation population, TPE is frequently used for IC-associated diseases. The main indications are TMA syndromes, anti-GBM disease, ANCA-associated vasculitis especially accompanied by alveolar hemorrhage, and active glomerular involvement, treatment unresponsive particular glomerular diseases. Furthermore, additional and consecutive immunosuppressive treatment is usually administered³⁻⁶. Consistent with guidelines and recommendations we performed TPE for indicated patients.

Additionally, the patients in whom a TPE was performed had challenging diseases with accompanying renal failure, alveolar haemorrhage, multisystemic involvement, and poor treatment responses⁷. In these critical patients, TPE has favourable renal and patient outcomes with TMA syndromes and vasculitis. However, mortality rates were considerably high.

In conclusion, TPE is still an important component of our practice. Although the indicated population is hard to manage, TPE has to be considered and added to the treatment in time to get beneficial results.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Uludağ University Faculty of Medicine
Medical Research Ethics Committee
Approval Date: 04.09.2019
Decision No: 2019-14/41

Author Contribution Statement:

Idea and design: A.O., A.E., F.O.; Data collection and processing: A.O., E.Y. F.O, V.O., S.A.; Analysis and interpretation of data: A.O., A.E., E.Y., A.Y, C.B.G., M.G., M.Y., R., A.; Writing of significant parts of the article: A.O., A.E

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis* 2023;81(4):475-92.
2. McLeod BC. Therapeutic apheresis: history, clinical application, and lingering uncertainties. *Transfusion* 2010;50(7):1413-26.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
4. Floege J, Jayne DRW, Sanders JF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis [published correction appears in *Kidney Int* 2024;106(1):163-4. Erratum in *Kidney Int* 2024;105(3):447-9.
5. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023;38(2):77-278.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71-S116.
7. Altun B, Çakar M, Ay SA, ve ark., Nefroloji Pratiğinde Plazmaferez Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Turk Neph Dial Transpl* 2010;19(3):202-5.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Lenfomalı Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimi Olarak BuCy-E ve BEAM Protokollerinin Retrospektif Karşılaştırılması*

Tuba GÜLLÜ KOCA, Vildan ÖZKOCAMAN, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, Ezel ELGÜN, Tuba ERSAL, Fahir ÖZKALEMKAŞ

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

ÖZET

Bu çalışma, relaps/refrakter malign lenfomalarda kullanılan otolog kök hücre nakli (OKİT) için iki farklı hazırlık rejimi olan BuCy-E ve BEAM'in etkinliği ve toksisite profillerini karşılaştırmaktadır. BuCy-E ve BEAM, lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki hazırlık rejimidir ve bu çalışmada her iki rejimin kısa dönem sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. On ikisi Hodgkin Lenfoma (HL) ve 18'i Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanısı alan toplam 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, tedavi yanıtları, yan etkiler ve toksisite kaydedilmiştir. Elde edilen bu veriler her iki rejim için istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve tanı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Febril nötropeni BEAM grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulunmasına rağmen fungal enfeksiyonlar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. BEAM grubunda şiddetli mukozit daha sık görülmüştür. Her iki grupta bulantı, kusma ve diyare benzer seviyelerde görülmüştür. BEAM grubu, median PFS açısından BuCy-E'ye göre anlamlı şekilde daha üstün bulunmuştur (23 ay vs. 12 ay, $p = 0.0044$). Median OS'de ise BEAM grubu daha avantajlı görünmekle birlikte (23 ay vs. 12 ay), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.179$). BuCy-E ve BEAM rejimleri, kısa dönem toksisite profilleri açısından karşılaştırılabilir olup, BEAM rejimi PFS açısından üstün bir sağkalım sunmaktadır. Ancak, BEAM rejiminde febril nötropeni gibi yan etkilerin daha sık gözlenmesi dikkate alınmalıdır. OS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, uzun dönem sonuçlar için daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli takiplerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. BuCy-E rejimi, daha düşük toksisite profili nedeniyle belirli hasta gruplarında etkin bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma. Hazırlık rejimi. BuCy-E. BEAM. OKİT.

Retrospective Comparison of BuCy-E and BEAM Protocols as Autologous Stem Cell Transplant Preparation Regimen in Patients with Lymphoma

This study compares the efficacy and toxicity profiles of BuCy-E and BEAM, two different preparative regimens for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed/refractory malignant lymphomas. BuCy-E and BEAM are two commonly used preparative regimens for the treatment of lymphoma, and this study retrospectively analyzed the short-term outcomes of both regimens. Twelve patients with Hodgkin's Lymphoma (HL) and 18 patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) were included in the study. Patient demographics, treatment response, side effects, and toxicities were recorded. These data were statistically compared for both regimens. No significant difference was found between the two groups in terms of age, gender, and diagnosis. Although febrile neutropenia was statistically higher in the BEAM group, the difference between fungal infections did not reach statistical significance. Severe mucositis was more common in the BEAM group. Nausea, vomiting, and diarrhea were observed at similar levels in both groups. Similar levels of nausea, vomiting and diarrhea were seen in both groups. The BEAM group was significantly superior to BuCy-E in median PFS (23 months vs. 12 months, $p = 0.0044$). In median OS, the BEAM group appeared more favorable (23 months vs. 12 months), but this difference was not statistically significant ($p = 0.179$). The BuCy-E and BEAM regimen were comparable in terms of short-term toxicity profiles, with the BEAM regimen offering superior survival in terms of PFS. However, it should be noted that side effects such as febrile neutropenia were observed more frequently in the BEAM regimen. Although there was no statistically significant difference between the groups in terms of OS, prospective studies with larger patient groups and long-term follow-up are needed for long-term results. BuCy-E regimen may be considered as an effective alternative in certain patient groups due to its lower toxicity profile.

Keywords: Lymphoma. BuCy-E. BEAM. ASCT. Preparative regimen.

Geliş Tarihi: 22.Ekim.2024
Kabul Tarihi: 23.Aralık.2024

Dr. Tuba GÜLLÜ KOCA
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0553 979 13 92
E-posta: tubagullukoca@uludag.edu.tr

* 16. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresele Tedaviler Kongresi'nde (7-9 Mart 2024, Antalya) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830
Şeyma YAVUZ: 0000-0003-1250-644X
Ezel ELGÜN: 0000-0003-4389-9936
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Yüksek doz hazırlık rejimini takiben yapılan otolog kök hücre nakli (OKİT), relaps/refrakter (R/R) malign lenfomalarda standart tedavidir. Geçmiş yıllarda yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada yüksek doz kemoterapi ve ardından OKİT tedavisinin standart kurtarma tedavilerine üstünlüğü gösterilmiştir.¹ Yüksek riskli lenfomalar olan Mantle hücreli lenfoma ve Periferel T-hücreli lenfoma hastalarında da birinci tam remisyon sağlandıktan sonra konsolidatif amaçlı OKİT düşünülmelidir.²

Otolog kök hücre nakli için farklı kemoterapötik ajanların değişik kombinasyonları ile ortaya çıkan birçok hazırlık rejimi mevcuttur. Yüksek doz kemoterapiden oluşan bu hazırlık rejimleri arasında lenfomalarda BEAM (Karmustin, Etoposide, Sitarabine, Melfalan) protokolü en yaygın olarak kullanılan rejimdir.^{1,3} Kurumumuzda lenfomalarda standart olarak BEAM hazırlık protokolü sonrasında OKİT yapılırken ülkemizde melfalan temininde yaşanan zorluk nedeniyle halihazırda OKİT yapılması planlanmış Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanılı hastalara BUCY-E (Busulfan, Siklofosfamide, Etoposide) hazırlık protokolü ile OKİT yapılmıştır.

Bu çalışmada, 2021-2023 yılları arasında BUCY-E ve BEAM hazırlık rejimi ile otolog nakle ilerlenmiş 30 hastanın kısa dönem rejim ilişkili toksisitelerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yötem

Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra (Karar no: 2023-26/33) Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OKİT yapılmış HL tanılı (n=12) ve NHL tanılı (n=18) 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hazırlık rejimi olarak BuCy-E almış (n=11) hastalar karşılaştırma grubu olarak BEAM rejimi almış (n=19) benzer demografik özellikleri ve tanıları olan hastalar ile 1:2 oranında eşleştirildi. Hastalardan 28'ine R/R olması nedeniyle 2'sine konsolidatif amaçlı OKİT yapıldı.

BuCy-E rejimi; Busulfan 4x0,8 mg/kg, 2 gün (-5. ve -4. gün); Siklofosfamide 60 mg/kg/gün, 2 gün (-3. ve -2 gün); Etoposide 400mg/m²/gün, 2 gün (-3.ve-2.gün) şeklinde uygulandı.

BEAM rejimi; Karmustin 300 mg/m²/gün, 1 gün (-6.gün); Etoposide 200 mg/m²/gün, 4 gün (-5,-4,-3,-2.gün); Sitarabine 2x200mg/m², 4 gün (-5,-4,-3,-2.gün); Melfalan 140 mg/m²/gün,1 gün (-2.gün) şeklinde uygulandı. 0.gün OKİT yapıldı.

Hastaların tümünde kök hücre kaynağı periferik kandi. Myeloid engraftmanı olarak ardışık üç gün mutlak nötrofil sayısının 0,5x10⁹/mm³ üzerinde olması, trombosit engraftmanı ise ardışık üç gün trombosit replasman ihtiyacı olmadan trombosit sayısının 20x10⁹/mm³ üzerinde olması şeklinde tanımlandı.

Toksisitenin izlenmesi 'Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE)' kriterlerine göre birden dörde kadar derecelendirilerek yapıldı. Mukozit; bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler; kalp yetmezliği belirtileri ve nörolojik bulguların varlığı değerlendirildi. Renal ve hepatik fonksiyonların takibi yapılarak major yan etkiler kaydedildi. Tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyonlar, elektrolitler, CRP ve prokalsitonin değerleri günlük olarak takip edildi. Febril nötropeni tanı kriterlerine göre hastalar nötropenik ateş açısından değerlendirildi. CMV-DNA pozitifliği saptanan hastaların CMV-DNA düzeyleri takip edildi ve anlamlı artış olan hastalar CMV reaktivasyonu olarak değerlendirildi. Fungal enfeksiyon ile komplike olarak kaydedilen tüm hastalar muhtemel Invaziv pulmoner aspergilloz idi. OKİT tedavisinin kısa dönem toksisitesinde etkili olabilecek komorbidite varlığı kaydedildi. Hastaların destek tedavileri standart şekilde planlandı. OKİT +5.günde 5 µg/kg/gün dozunda G-CSF başlandı ve nötrofil sayısı >1500/mm³ olana kadar devam edildi. Siklofosfamid alan BuCy-E kolundaki hastalara hemorajik sistit profilaksisi olarak mesna verildi. Busulfana bağlı nörotoksisite profilaksisi için anti-epileptik tedavi başlandı. Trombosit sayısı >20x10⁹/L ve Hemoglobinin >8 gr/dL olacak şekilde kan ürünü replasmanları yapıldı. Asiklovir, flukanazol, siprofloksasin ile enfeksiyon profilaksisi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 27.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiş ve Student's t-testi kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrik olmayan değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak raporlanmış ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuş ve karşılaştırma için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Progression-Free Survival (PFS) ve Overall Survival (OS) süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiştir. PFS, hastalık progresyonu veya ölüm olmadan geçen süre, OS ise herhangi bir nedenle ölüm gerçekleşene kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirilmiş ve p <0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

BuCy-E ve BEAM kemik iliği nakli hazırlık rejimlerinin karşılaştırmalı analizinde hastaların sonuçları ve yan etkileri açısından önemli farklılıklar ve benzerlikler ortaya çıktı.

OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

BuCy-E ile OKİT yapılan hastaların (n=11) dördü kadın (%36,4); BEAM ile OKİT yapılan hastaların (n=19) dokuzu kadın idi (%47,4). Demografik açıdan, iki grup arasındaki cinsiyet dağılımında önemli bir fark yoktu. Hastaların yaşı ve nakil yaşı ile ilgili istatistiksel analiz, her iki rejim için de benzerdi.

BuCy-E kolunda yaş ortalaması 41,09±14,13, BEAM kolunda yaş ortalaması 48,63±14,12 olarak bulundu. BuCy-E kolunda (n=11) 4 hasta (%36,4) HL, 7 hasta (%63,6) NHL tanılı; BEAM kolunda 8 hasta (42,1) HL, 11 hasta (%57,9) NHL tanılıydı. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Hazırlık rejimlerine göre hastaların demografik verilerinin karşılaştırması

| | BuCy-E (n=11) | BEAM (n=19) | p |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|--------|
| Cinsiyet, Kadın, n(%) | 4 (36,4) | 9(47,4) | 0,558 |
| Yaş | 41,09±14,13 | 48,63±14,12 | 0.170* |
| Nakil yaşı | 40,55±14,25 | 47,74±14,19 | 0.192* |
| Tanı, n(%) | | | 0,102 |
| Hodgkin Lenfoma | 4(36,4) | 8(42,1) | |
| Marjinal zon | 1(9,1) | 3(15,8) | |
| Lenfoma | 4(36,4) | 0(0) | |
| DBBHL | 1(9,1) | 3(15,8) | |
| PTHL | 1(9,1) | 2(10,5) | |
| Foliküler Lenfoma | 0(0) | 3(15,8) | |
| Mantle Hücreli Lenfoma | | | |
| DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma, PTHL: Periferik T-hücreli *: Student-T test, | | | |

Her iki grupta da nefrotoksik ve kardiyotoksik yan etkiler benzerdi (Tablo II). Nötrotoksiste BuCy-E kolunda hastaların %18,2'sinde (n=2) ortaya çıktı, klinik tablo bir hastada deliryum, bir hastada da absans nöbeti şeklinde idi. Yapılan kranial görüntülemelerinde patoloji saptanmayan hastaların mevcut tablosu busulfan ilişkili olarak değerlendirildi. Hepatotoksiste BuCy-E kolundaki hastaların %27,3'ünde (n=3) ortaya çıktı. Her 3 hastada da bilirubin normal, AST/ALT normalin 2,5 katından az artmıştı. Nötrotoksiste ve hepatotoksiste BEAM kolunda ortaya çıkmadı.

BEAM hazırlık rejimi ile nakil olan grupta febril nötropeni görülme oranı %89,5 (n=17) ile daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı idi. BEAM kolunda fungal enfeksiyon oranı %15,8 (n=3) ile daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. CMV ile komplike olan tek hasta ise BuCy-E kolunda idi.

BuCy-E kolunda Grade 3-4 mukozit ortaya çıkmadı ancak BEAM kolunda %15,8 (n=3) oranında Grade 3-4 mukozit tespit edildi. Bulantı-kusma yan etkileri her iki grupta da benzer idi. Grade 3-4 diyare BEAM grubunda %21,1 (n=4) BuCy-E kolunda ise %18,2 (n=2) olarak ortaya çıktı.

Tablo II. Grupların yan etki ve Toksikite açısından karşılaştırması

| | BuCy-E (n=11) | BEAM (n=19) | p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|-------|
| Kardiyotoksiste, n(%) | 0(0) | 0(0) | N/A |
| Nötrotoksiste, n(%) | 2(18,2) | 0(0) | 0,054 |
| Hepatotoksiste, n(%) | 3(27,3) | 0(0) | 0,016 |
| Nefrotoksiste, n(%) | 0(0) | 0(0) | N/A |
| Febril Nötropeni, n(%) | 6(54,5) | 17(89,5) | 0,029 |
| CMV, n(%) | 1(9,1) | 0(0) | 0,181 |
| Fungal Enfeksiyon, n(%) | 1(9,1) | 3(15,8) | 0,603 |
| Mukozit, n(%) | | | 0,370 |
| Yok | 6 (54,5) | 8(42,1) | |
| Grade 1-2 | 5(45,5) | 8(42,1) | |
| Grade 3-4 | 0(0) | 3(15,8) | |
| Bulantı, n(%) | | | 0,629 |
| Yok | 4(36,4) | 5(26,3) | |
| Grade 1-2 | 5(45,5) | 12(63,2) | |
| Grade 3-4 | 2(18,2) | 2(10,5) | |
| Kusma, n(%) | | | 0,231 |
| Yok | 6(54,5) | 5((26,3) | |
| Grade 1-2 | 4(36,4) | 13(68,4) | |
| Grade 3-4 | 1(9,1) | 1(5,3) | |
| Diyare, n(%) | | | 0,084 |
| Yok | 4(36,4) | 1(5,3) | |
| Grade 1-2 | 5(45,5) | 14(73,7) | |
| Grade 3-4 | 2(18,2) | 4(21,1) | |
| Komorbidite, n(%) | | | 0,134 |
| Yok | 8(72,7) | 16(84,2) | |
| DM | 0(0) | 1(5,3) | |
| HT | 2(18,2) | 0(0) | |
| KAH | 0(0) | 2(10,5) | |
| KCTx | 1(9,1) | 0(0) | |
| Lenfoma CMV: sitomegalovirus, DM: Diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KCTx: karaciğer nakli, | | | |

Komorbiditeleri değerlendirildiğinde BEAM grubundaki %10,5 (n=2) hastada koroner arter hastalığı, %5,3 (n=1) hastada diabetes mellitus vardı. BuCy-E kolundaki %18,2 (n=2) hastada hipertansiyon mevcuttu, ancak her iki grupta da kardiyotoksiste ortaya çıkmadı.

BuCy-E kolunda median(min-max) 4,6(3,7-8,4) x10⁶; BEAM kolunda ise 4,7(3,6-14,5)x10⁶ CD34 pozitif kök hücre ile nakil yapılmıştı, verilen hücre miktarı istatistiksel olarak benzerdi.

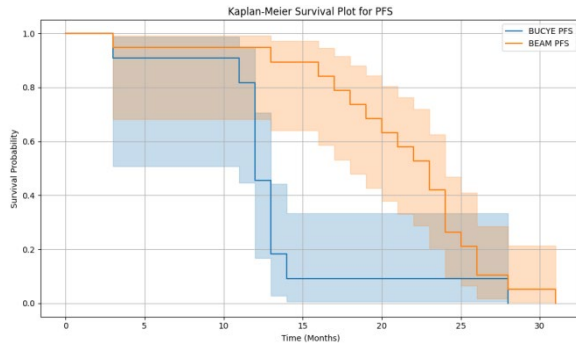
Nötrofil engrafmanı BuCy-E rejiminde 12 (11-13), BEAM rejiminde 11 (9-14) gün; trombosit engrafmanı BuCy-E rejiminde 14 (12-21) BEAM rejiminde 14 (10-21) gün olarak tespit edildi. Engrafman sürelerinde iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Nakil yatış gün sayısı BuCy-E kolunda ortalama 19,73±4,9 gün, BEAM kolunda 18,21±3,03 gün idi, istatistiksel fark yoktu.

Eritrosit transfüzyon ihtiyacı BuCy-E kolunda median 0 (0-2) adet, BEAM kolunda 0 (0-3) adet; trombosit transfüzyon ihtiyacı BuCy-E kolunda median 4 (2-12) adet, BEAM kolunda median 4 (2-16) adet ile benzer idi (Tablo III).

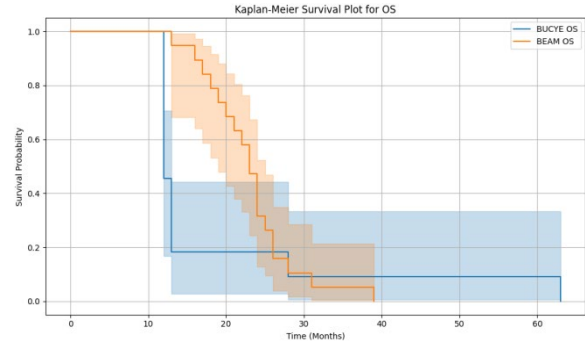
Progression-Free Survival (PFS): Median PFS, BUCYE grubunda 12 ay, BEAM grubunda ise 23 ay olarak bulunmuştur. Log-rank testi sonuçları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ($p = 0.0044$). BEAM grubu, PFS açısından daha üstün bir sağkalım sunmuştur. (Şekil 1)

Overall Survival (OS): Median OS, BUCYE grubunda 12 ay, BEAM grubunda ise 23 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak, log-rank testi sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p = 0.179$). OS açısından BEAM grubunda daha iyi bir eğilim gözlemlense de bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. (Şekil 2)



Şekil 1.

Progression-Free Survival (PFS) için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi. BUCYE ve BEAM grupları arasındaki PFS'yi karşılaştıran Kaplan-Meier sağkalım eğrileri. BEAM grubu, PFS açısından üstünlük göstermiştir ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (log-rank testi: $p = 0.0044$). Gölge alanlar %95 güven aralığını temsil etmektedir.



Şekil 2.

Overall Survival (OS) için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi. BUCYE ve BEAM grupları arasındaki OS'yi karşılaştıran Kaplan-Meier sağkalım eğrileri. BEAM grubu OS açısından daha iyi bir eğilim göstermiş olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (log-rank testi: $p = 0.179$). Gölge alanlar %95 güven aralığını temsil etmektedir.

Tartışma ve Sonuç

OKİT ile kombine yüksek doz kemoterapi, birinci basamak kemoterapiden sonra yanıt alınamayan veya nüks eden lenfoid maligniteleri olan hastalar için ilk sıra tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir². Bununla birlikte, bu ortamda ele alınması gereken önemli bir konu, kullanılacak en uygun hazırlayıcı rejimdir. Bu raporda, OKİT uygulanan lenfomalı hastalar için kullanılan yaygın iki hazırlık rejimi arasındaki morbiditeyi, kısa dönem rejim ilişkili toksisteyi retrospektif olarak karşılaştırdık. BuCy-E hazırlık rejimi ile nakil; melphalan temininin sağlanamaması üzerine kurumumuzda Eylül 2023 tarihinden itibaren yapıldığı için hastaların sayısı sınırlı olup uzun dönem verileri henüz elde edilememiştir. İki rejim arasındaki uzun dönem sonuçları farklı bir çalışmada tekrar değerlendirilecektir.

Tablo III. Gruplar arası nakil ilişkili verilerin karşılaştırması

| | BuCy-E (n=11) | | BEAM (n=19) | | p |
|---------------------------------------------|---------------|------------------|-------------|------------------|--------|
| | Mean±SD | Median (min-max) | Mean±SD | Median (min-max) | |
| Verilen kök hücre sayısı (10 ⁶) | 5,31±1,46 | 4,6(3,7-8,4) | 6,29±3,02 | 4,7(3,68-14,4) | 0.611‡ |
| Trombosit engrafman günü | 14,27±2,53 | 14(12-21) | 14,84±3,48 | 14(10-21) | 0.735‡ |
| Nötrofil engrafman günü | 11,82±0,87 | 12(11-13) | 11,32±1,16 | 11(9-14) | 0.250‡ |
| Nakil yatış gün sayısı | 19,73±4,9 | 18(14-31) | 18,21±3,03 | 18(13-24) | 0.302* |
| Kullanılan Eritrosit sayısı | 0,5±0,82 | 0(0-2) | 0,74±0,99 | 0(0-3) | 0.703‡ |
| Kullanılan Trombosit sayısı | 5,18±2,99 | 4(2-12) | 5,21±3,11 | 4(2-16) | 0,996‡ |

*: Student-T test, ‡: Mann-Whitney U Test

OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

Çalışmamızda nörotoksisite ve hepatotoksisite istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da BuCy-E kolunda daha yüksek oranda görüldü. Merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları da dahil olmak üzere nörotoksisite riski, son çalışmalarda BuCy-E veya BEAM rejimlerinde önemli bir sorun olarak bildirilmemiştir. Andersson⁴ tarafından BuCy-E ile doğrudan rejime bağlı pulmoner veya nörolojik toksisite gözlenmediği belirtilmiş olup, bu bağlamda güvenlik profilinin diğer yüksek doz rejimlerine benzer olduğu öne sürülmüştür. Veno-tıkaçıcı hastalık (VOD) gibi durumlar da dahil olmak üzere hepatotoksisite, yüksek doz kemoterapi rejimlerinin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. BuCy-E bağlamında, hepatic VOD vakaları bildirilmiş ve bazı hastalar bu nedenle kaybedilmiştir⁴. Ancak, BEAM ve BuCyE arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda karaciğer toksisitesinde önemli farklılıklar bulunmamış, iki grup arasında benzer sağkalım sonuçları ve toksisite profilleri gözlenmiştir⁵.

Renal toksisite ve kardiyotoksisite her iki hazırlık rejiminde de ortaya çıkmadı. Son çalışmalar, nefrotoksisiteyi BuCy-E ve BEAM rejimleriyle ilgili önemli bir endişe olarak özellikle vurgulamamaktadır. Mevcut literatürler öncelikle hepatotoksisite ve kardiyotoksisite türlerini tartışmaktadır, bu da nefrotoksisitenin bu spesifik rejimlerle ilgili önemli bir sorun olmayabileceğini düşündürmektedir. Braverman ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, kemik iliği transplantasyonunda kullanılan yüksek doz siklofosfamide bağlı perikardiyal ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyotoksik etkiler vurgulanmıştır. Kardiyotoksisitenin doza bağlı olduğu, elektrokardiyogram (EKG) voltajında ve sol ventrikül kütleğinde geçici değişiklikler olarak ortaya çıktığı ve potansiyel olarak miyokardiyal ödem veya hemorajiyi yansıttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, çalışılan doz rejimlerinde sistolik disfonksiyon nadir görülmüştür. Diğer araştırmalar doğrudan BuCy-E ve BEAM rejimleriyle bağlantılı kardiyotoksisiteyi belirtmemiş ancak transplantasyonda kullanılan yüksek doz kemoterapi rejimleriyle ilişkili genel risklere dikkat çekmiştir. Bunlar, hassas popülasyonlarda kardiyotoksik etkileri potansiyel olarak şiddetlendirebilecek çeşitli kemoterapi ajanlarından kaynaklanan riskleri içermektedir⁷⁻⁹.

Bulantı, kusma yan etkileri her iki hazırlık rejimi kolunda da benzer idi; fakat şiddetli diyare BEAM kolunda BuCy-E koluna göre daha yüksek oranda saptandı. Hidrasyon ve antibiyoterapi şeklinde destek tedavileri ile kontrol altına alındı. Grade 3-4 mukozit de BEAM kolunda daha yüksek oranda görüldü. BEAM ve BuCyE rejimlerinin karşılaştırmalı bir çalışmasında da, gruplar arasında benzer bulantı ve kusma oranları gösterilmiştir⁵. Bu semptomların insidansı ve şiddeti karşılaştırılabilir olup, her iki rejimin de benzer gastrointestinal toksisite profillerine

sahip olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, BEAM ile tedavi edilen hastalar ile BuCyE ile tedavi edilen hastalar arasında diyare insidansının da benzer olduğu belirtilmiştir⁵. Bu, diyare dahil gastrointestinal rahatsızlıkların yaygın olduğunu ancak her iki rejimin de eşit derecede olası olduğunu göstermektedir. Busulfan-siklofosfamid altında kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda mukozit, rejimle ilişkili en sık görülen toksisitelerden biri olup, yüksek oranda oral mukozal hasar bildirilmiştir. Mukozitin şiddeti, hastaların önemli bir kısmında derece II veya daha yükseğe kadar değişmiştir¹⁰. BEAM ve BuCyE rejimleri arasında yapılan karşılaştırmalı bir analiz, her iki rejimin de hastalar arasında benzer mukozit oranlarına yol açtığını göstermiştir. Bu çalışma ayrıca, BuCyE grubunda hematolojik iyileşme daha hızlı olsa da, mukozit oranlarının yanı sıra bulantı ve enfeksiyonlar gibi diğer komplikasyonların önemli ölçüde farklılık göstermediğini vurgulayarak, iki rejim arasında karşılaştırılabilir bir mukozit riski olduğunu düşündürmektedir⁵.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar BEAM kolunda BuCy-E koluna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek idi (%89,5 vs. %54,5, p=0,029). Literatürde hasta sayısının daha yüksek olduğu benzer çalışmalarda BEAM kolundaki febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon oranlarının yüksekliği kısa dönem rejim ilişkili mortalite ile ilişkili bulunmuştur³. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FN) insidansını azaltmak için granülosit-koloni uyarıcı faktörler (G-CSF'ler) ile profilaktik tedavi önerilmektedir. Çalışmalar, G-CSF desteğinin kemoterapi sırasında yaygın ve tehlikeli bir komplikasyon olan FN riskini ve şiddetini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir¹¹. BEAM ile tedavi edilen lenfoma hastalarına odaklanan bir çalışmada, düşük serum trombospondin-1 seviyeleri ile artmış bakteriyemi riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu kaydedilmiştir. Bu biyobelirteç, febril nötropeni ve bakteriyemiye daha yüksek yatkınlığı öngörebilir; bu da düşük düzeylere sahip hastaların otolog hematopoietik kök hücre nakli sırasında daha yoğun izleme ve potansiyel olarak profilaktik önlemlerden yararlanabileceğini gösterir¹². Çalışma, her bir rejimin spesifik ilaç bileşenleri açısından farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, BuCy-E ve BEAM gibi farklı yüksek doz kemoterapilerde febril nötropeni yönetimi, hastanın risk faktörlerine ve rejimlerin spesifik toksisite profillerine göre uyarlanmış granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF'ler) ve profilaktik antibiyotiklerin kullanımını içeren benzer stratejileri içermektedir¹².

Çalışmamızda erken dönemde her iki kolda da mortalite ortaya çıkmamıştır ancak yüksek olan febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon oranları

BEAM rejiminin kısa dönem mortalitesinin BuCy-E'den daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Kim ve arkadaşları⁵ tarafından yapılan bir çalışmada, Hodgkin dışı lenfoma hastalarında BEAM ve BuCy-E rejimleri arasındaki genel sağkalım ve olaysız sağkalım karşılaştırılmıştır. Her iki rejimin de medyan genel sağkalım ve olaysız sağkalım dahil olmak üzere benzer sağkalım sonuçları ve toksisite profilleri gösterdiği ve iki grup arasında önemli bir fark gözlenmediği sonucuna varılmıştır. Ancak, çalışmamızda median PFS'nin BEAM grubunda 23 ay, BuCy-E grubunda ise 12 ay olarak tespit edilmesi, BEAM'in PFS açısından üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Log-rank testi sonuçlarının da bu farkı istatistiksel olarak anlamlı kılması ($p = 0.0044$), literatürdeki BEAM lehine sonuçları desteklemektedir. Bununla birlikte, median OS'nin her iki grupta da aynı (12 ay vs. 23 ay) olması rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ($p = 0.179$), uzun dönem sağkalımda iki rejim arasındaki farkın belirsiz olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışma, malign lenfomalı hastalarda otolog kök hücre nakli için BEAM'e karşı BuCyE'nin etkinliğini ve güvenliğini analiz etmiştir. İki rejim arasında benzer sağkalım sonuçları bildirilmiş ve BuCyE'nin BEAM'e etkili bir alternatif olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür¹³. Ancak, çalışmamız BEAM rejiminin kısa dönem PFS açısından daha üstün olduğunu, BuCy-E rejiminin ise daha düşük toksisite profili ile ön plana çıktığını göstermektedir. Bu bulgu, BuCy-E'nin febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması ile desteklenmektedir.

BEAM rejimi ile transplantasyon yapılan hastalar, BuCy-E rejimi alanlara kıyasla daha kısa süre hastanede kalma eğilimindedir. Spesifik olarak, bir çalışmada BEAM için ortalama hastanede kalış süresi 19 gün iken BuCy-E için 21 gün olarak bulunmuştur; bu da hastanede kalış süresi açısından BEAM rejimi ile biraz daha verimli bir kaynak kullanımına işaret etmektedir¹⁴. Çalışmamızda nakil yatış gün sayısında BuCy-E ve BEAM kollarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (median(min-max)), 18(14-31) vs. 18(13-24), $p=0,304$).

Bu çalışmada, melfalan teminindeki sıkıntılar nedeniyle melfalan içermeyen BuCy-E rejimi ile BEAM rejimi, benzer yaş ve tanı özelliklerine sahip hasta gruplarında kısa dönem toksisite ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Bulgular, BEAM rejiminin Progression-Free Survival (PFS) açısından daha etkili olduğunu gösterirken, BuCy-E rejiminin daha düşük toksisite profili nedeniyle özellikle febril nötropeni ve şiddetli mukozit gibi komplikasyonların daha az görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu nedenle, BuCy-E rejimi, yüksek riskli hasta gruplarında uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Ancak, her iki rejimin uzun dönem etkinlik ve sağkalım (hastalıksız ve genel sağkalım) üzerindeki etkilerini belirlemek için daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli takiplerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. BEAM'in yüksek etkinliği ile birlikte toksisiteye bağlı komplikasyonların ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtları, retrospektif bir tasarıma sahip olması, görece az sayıda hasta içermesi ve uzun dönem toksisite ile etkinlik verilerini içermemesi olarak sıralanabilir. Ayrıca, BuCy-E protokolünün ülkemizdeki Melfalan temini zorlukları nedeniyle sınırlı bir hasta grubunda uygulanmış olması, hasta sayısının azlığını ve istatistiksel gücün düşük olmasını beraberinde getirmiştir. Bu durum, power analizinin yapılmasını kısıtlamış ve sonuçlarımızın genellenebilirliğini etkilemiştir. Daha geniş örneklemelerle ve ileriye dönük tasarımlarla yapılacak çalışmalar, BuCy-E ve BEAM protokollerinin etkinliğini ve toksisite profillerini daha net bir şekilde ortaya koyabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 07.12.2023
Karar No: 2023-26/33

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: V.Ö., F.Ö., T.G.K.; Veri toplama ve işleme: T.G.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.G.K., F.Ç.H., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.G.K., S.Ç., Ş.Y., E.E., T.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(11):2499-509. doi: 10.1080/10428194.2016.1185785.
2. Chen Y-B, Lane AA, Logan BR, Zhu X, Akpek G, Aljurf MD, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1046-53. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.005.
3. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Frontiers in Oncology*. 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.
4. Andersson BS, Gajewski J, Donato M, Giralto S, Gian V, Wingard J, et al. Allogeneic stem cell transplantation (BMT) for

OKIT'e Hazırlıkta BuCy-E ve BEAM

- AML and MDS following i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy). *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25(S2):S35-S8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702351.
5. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim S-W, Lee J-S, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: A single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia Research*. 2011;35(2):183-7. doi: 10.1016/j.leukres.2010.07.016.
 6. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(7):1215-23. doi: 10.1200/jco.1991.9.7.1215.
 7. Ghielmini M, Zappa F, Menafoglio A, Caoduro L, Pampallona S, Gallino A. The high-dose sequential (Milan) chemotherapy/PBSC transplantation regimen for patients with lymphoma is not cardiotoxic. *Annals of Oncology*. 1999;10(5):534-8. doi: 10.1023/a:1026434732031.
 8. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/circulationaha.106.635144.
 9. Poreba M, Poreba R, Gać P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Piotrowicz E, et al. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Patients with Hematologic Malignancies Subjected to High-Dose Chemotherapy in the Course of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2013;19(2):157-65. doi: 10.1111/anec.12108.
 10. Nevill TJ, Shepherd JD, Reece DE, Barnett MJ, Nantel SH, Klingemann HG, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with busulfan-cyclophosphamide conditioning followed by allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(5):445-50. PubMed PMID: 1464008.
 11. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
 12. Kościelny K, Mikulski D, Nowicki M, Wyka K, Misiewicz M, Perdas E, et al. A low thrombospondin-1 serum concentration is related to increased bacteremia risk in lymphoma patients treated with BeEAM/BEAM conditioning regimen and autologous stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2023;26(1). doi: 10.1111/tid.14212.
 13. Sapelli J, Filho JS, Matias Vieira GM, Moura FL, Germano JN, de Lima VCC. BuCyE can safely replace BEAM as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in the treatment of refractory and relapsed lymphomas. *Leukemia Research*. 2021;110. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106689.
 14. Urban TA, Lucena M, Gaffney K, Dean RM, Gerds AT, Hamilton BK, et al. Comparison of the Tolerability of Busulfan, Cyclophosphamide, Etoposide (BuCyVP) Versus Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan (BEAM) for Autologous Hematopoietic Cell Transplant (AHCT) in Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):S277-S8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.344.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Nörolojik Hastalıklarda Beş Yıllık Plazma Değişim Deneyimi, Tek Merkez Çalışması

Metin ERGÜL¹, Şerife Şeyda ZENGİN ACEMOĞLU², Kemal AYGÜN³,
Elif Işınsu BAŞOĞLU⁴, Ömür Gökmen SEVİNDİK⁵, Fatih DEMİRKIRAN⁶

- ¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.
- ² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye.
- ³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.
- ⁴ Sarıyer Merkez Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye.
- ⁵ Florance Nightingale Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
- ⁶ Antalya Memorial Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye.

ÖZET

Terapötik plazmaferez değişimi (TPD) tedavisi birçok nörolojik hastalıkta başarıyla kullanılmaktadır. Merkezimizde TPD çeşitli diğer hastalıkların yanı sıra birçok nörolojik vakada kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Ocak 2010 ile Aralık 2014 arasında TPD uygulanan hastaların verileri analiz edildi. Toplamda 775 seans, 114 siklus ve 86 hastanın verileri değerlendirildi ve analiz edildi. Ortanca yaş 49,8 idi. 75 hasta nöroloji bölümünde, 11 hasta ise dahiliye yoğun bakım ünitesi'nde takip edildi. Plazmaferez için en sık endikasyonlar myastenia gravis, multipl skleroz ve polinöropatilerdi (sırasıyla %35, %21, %9.3). TPD'de replasman sıvısı olarak Taze Donmuş Plazma (TDP) kullanılanlarda albumin kullanılanlara göre çok daha az hipotansiyon gelişti [sırasıyla 2 (%0.9);25(%4.4)](p<0.05). 114 siklus değerlendirildiğinde siklusların %92'sinde klinik yanıt vardı. Nörolojik hastalıklarda TPD, minimal yan etki ile yüksek klinik yanıt oranına sahip güvenli bir prosedür olarak kabul edilir.

Anahtar Kelimeler: Plazmaferez komplikasyonları. Myastenia gravis. Nörolojik hastalıklar. Plazma değişimi. Polinöropati.

Five Years Plasma Exchange Experience In Neurological Diseases, Single Center Study

ABSTRACT

Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) treatment is used successfully in many neurological diseases. At our center, TPE is used in many neurological cases in addition to various other diseases. In this study, data of patients who underwent TPE between January 2010 and December 2014 were analyzed. In total, 775 sessions, 114 cycles, and 86 patients' data were evaluated and analyzed. The median age was 49.8 years. 75 patients were followed in the neurology department and 11 patients were followed in the internal medicine intensive care unit. The most common indications for plasmapheresis were myasthenia gravis, multiple sclerosis, and polyneuropathies (respectively, %35, %21, %9.3). In TPE, hypotension developed much less in those using Fresh Frozen Plasma (FFP) as replacement fluid compared to those using albumin [respectively, 2 (%0.9); 25(%4.4)] (p<0.05). When 114 cycles were evaluated, there was a clinical response in 92% of the cycles. TPE in neurological diseases is considered a safe procedure with a high clinical response rate with minimal side effects.

Keywords: Complications of plasmapheresis. Myasthenia gravis. Neurological diseases. Plasma Exchange. Polyneuropathy.

Geliş Tarihi: 18.Kasım.2024

Kabul Tarihi: 23.Aralık.2024

Dr. Metin ERGÜL
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye.
Tel: 0505 401 51 35
E-posta: dr.metinergul@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Metin ERGÜL: 0000-0002-0706-6550
Şerife Şeyda ZENGİN ACEMOĞLU: 0000-0003-3237-0623
Kemal AYGÜN: 0000-0001-6033-5150
Elif Işınsu Başoğlu: 0009-0002-1226-1518
Ömür Gökmen SEVİNDİK: 0000-0001-9636-4113
Fatih DEMİRKIRAN: 0000-0002-1172-8668

Hastaların plazmasında bulunan ve hastalıklara neden olduğu düşünülen monoklonal proteinler, immün kompleksler, lipoproteinler, otoantikörler ve toksinler gibi maddelerin hastanın plazmasıyla birlikte uzaklaştırılarak yerine hastalık etkeni olduğu düşünülen maddeleri içermeyen replasman sıvılarının konulduğu işlem plazmaferez olarak adlandırılmaktadır. Replasman sıvısı olarak sağlıklı insanlardan toplanmış olan taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir gibi sadece albumin içeren serumlar da kullanılabilir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilmesi gereken plazma hacmi, hastalığa ve plazmaferez tedavisine karşı klinik yanıtı göre

değişiklik gösterebilmektedir¹. Plazmaferez işlemi ekstrakorporeal bir tedavi olduğundan tedavi spesifik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında hipotansiyon, hipokalsemiye bağlı tetani, kanama-pıhtılaşma bozuklukları, kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar ve kateter ile ilişkili sorunlar sayılabilir.

Myastenia Graves (MG), Multipl Skleroz (MS), Guillain Barre Sendromu (GBS), Polinöropatiler, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSB) gibi bir çok nörolojik hastalığın etyolojisinde otoantikörler veya bunlar ile ilişkili immün sistem bozuklukları suçlanmaktadır. Bu otoantikörler veya immün komplekslerin plazmaferez yöntemiyle uzaklaştırılması uzun zamandır tedavide başarıyla kullanılmaktadır.² Biz bu çalışmada Ocak 2010 ile Aralık 2014 yılları arasındaki beş yıllık dönemde Dokuz Eylül Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Nörolojik bir hastalık nedeniyle plazmaferez uygulanan hastaların verilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 86 hastanın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hastanemiz Kan Merkezindeki plazmaferez kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların takip edildiği servis, tanıları, işlem tarihleri, yaş, boy ve kilosu, damar erişim yolu ve lokalizasyonu, plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları, kan grupları, işlem sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği, gelişen komplikasyonlar, işlem öncesi antihistaminik, steroid ve kalsiyum kullanımı, değiştirilen plazma hacmi, siklus ve seans sayısı kan merkezi kayıtlarından incelendi.

İstatistiksel analiz:

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows sürüm 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Normallik varsayımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile sunuldu, normal dağılımlı olmayan sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile sunuldu. Kategorik değişkenler gözlem sayısı ve yüzdelerle sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile belirlendi. p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya ocak-2010 ile aralık-2014 arasında kan bankası aferez ünitesinde nörolojik bir hastalık nedeniyle plazmaferez uygulanan hastaların tamamı dahil edildi. Nörolojik hastalık dışı bir sebeple plazmaferez uygulanan hastalar dışlandı.

Çalışmada toplam 86 hastanın verileri incelendi Bu hastaların 75'i (% 87,2) nöroloji servisinde takip edilirken 11'i (% 12,8) dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edilmekteydi. Hastaların 25'i erkek (% 29), 61'i kadın (%71), yaş ortalaması 49,8 (16-82) yıl ve ortalama vücut kitle indeksleri (BMİ) 27,3 ($\pm 5,5$)'tü.

Plazmaferez işleminin günlük, günde bir veya haftada 3 defa uygulandığı görüldü. Değiştirilmesi gereken plazma hacmi hastanın hematokrit düzeyi ve kilosuna göre hesaplanmaktadır. Hastalarımızın ortalama değiştirilmesi gereken plazma hacimleri 2.97 (± 0.8) litre ve ortalama işlem süreleri 109.6 (± 38.1) dakikaydı.

İncelenen hastaların 30'u MG, 18'i MS ve 8'i polinöropati tanısı ile işleme alınmıştı. Tablo I'de hastaların demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo I. Hastaların demografik verileri.

| Ortalama Yaş (yıl) | 49.8 (16-82) | | |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Ortalama vücut kitle indeksi (BMI) (kg/m ²) | 27.3 \pm 5.5 | | |
| Değiştirilen plazma hacmi (litre) | 2.97 (± 0.8) | | |
| İşlem süresi (dakika) | 109.6 (± 38.1) | | |
| | | Hasta sayısı (n=) | Yüzde (%) |
| Cinsiyet | Erkek/Kadın | 25/61 | 29/71 |
| Yattığı servis | | | |
| | Nöroloji servisi | 75 | 87.2 |
| | Yoğun Bakım Ünitesi | 11 | 12.8 |
| Tanılara göre dağılım | | | |
| | Myastenia gravis | 30 | 35 |
| | Multipl Skleroz | 18 | 21 |
| | Polinöropati | 8 | 9.3 |
| | Nöromiyelitis Optika | 7 | 8.1 |
| | Gullain Barre Sendromu | 7 | 8.1 |
| | Transvers Miyelit | 6 | 7 |
| | Stiff Person Sendromu | 4 | 4.6 |
| | Paraneoplazi | 2 | 2.3 |
| | Miller Fisher | 1 | 1.1 |
| | İsaac Sendromu | 1 | 1.1 |
| | Optik Nörit | 1 | 1.1 |

Nörolojik Hastalıklarda Plazma Değişimi

Toplamda 114 siklus ve 775 seans plazmaferez işlemi incelendi. 72 hastaya sadece bir siklus plazmaferez yapılırken 14 hastaya beş yıllık takip döneminde birden fazla siklus işlem yapıldığı görüldü. (Tablo II)

Tablo II. Hastaların siklus sayılarına göre dağılımı.

| Sikluslar | Tanılara göre dağılım | Hasta sayısı (adet) | Oran (%) |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|----------|
| 1 siklus | Myastenia graves | 30 | 100 |
| | Multipl skleroz | 18 | |
| | Polinöropati | 8 | |
| | Nöromyelitis Optika | 7 | |
| | Guillein Barre Sendromu | 7 | |
| | Transvers Miyelit | 6 | |
| | Stiff person sendromu | 4 | |
| | Diğer | 6 | |
| | Toplam | 86 | |
| | 2 siklus | Myastenia graves | |
| Multipl skleroz | | 3 | |
| Polinöropati | | 2 | |
| Stiff person sendromu | | 1 | |
| Toplam | | 14 | |
| 3 siklus | Myastenia graves | 2 | 4.6 |
| | Polinöropati | 1 | |
| | Nöromyelitis Optika | 1 | |
| | Toplam | 4 | |
| 4 siklus | Myastenia graves | 1 | 2.3 |
| | Stiff person sendromu | 1 | |
| | Toplam | 2 | |

İncelenen 775 seans plazmaferez işleminin hiç birinde arteriovenöz fistül kullanılmadı, 22 seansta (% 2.8) tünelli kateter ve 753 (% 97.2) seansta geçici kateter kullanıldı. Kateter lokalizasyonları incelendiğinde en sık femoral ven kullanılırken bunu subklavyen ve jugüler ven kateterizasyonunun takip ettiği görüldü [sırasıyla 526 (%67.9); 36 (%4.6); 14 (%1.8)]. 199 (%25.7) seansın kateterizasyon bölgesi bilgisine ulaşılamadı.

Plazmaferez yöntemi incelendiğinde seansların çoğunda plazma değişimi yapılırken bunu kaskad ve filtrasyon yönteminin takip ettiği görüldü [sırasıyla 735 (%94.8); 22 (%2.8) ;18 (%2.4)].

Replasman sıvısı olarak seansların %73.1'inde % 20 Human Albümin kullanılırken %26.9'unda TDP'nin kullanıldığı görüldü [sırasıyla 567 (%73.1); 208 (%26.9)].

728 seans öncesinde intravenöz kalsiyum verildiği, 716 seans öncesinde anti-histaminik ilaç uygulandığı görüldü. Hiçbir işlemde anafaksi gelişmezken, sadece iki seansta alerjik reaksiyon için steroid kullanılması gerekti. Seansların %92.8'inde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. 775 seanstaki komplikasyonlar incelendiğinde en sık hipotansiyon, kas krampları, ateş yüksekliği ve tıbbi müdahale

gerektiren hipotansiyon görüldü [sırasıyla, 27 (%3.5); 13 (%1.7); 9 (%1.2); 7 (%0.9)]. (Tablo III)

Tablo III. Plazmaferez seans bilgileri.

| Damar erişim yolu | | | |
|------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | Kalıcı katater | 22 | % 2.8 |
| | Geçici katater | 753 | % 97.2 |
| | AV-fistül | 0 | % 0 |
| Kateter konumu | | | |
| | Femoral | 526 | % 67.9 |
| | Subklavyen | 36 | % 4.6 |
| | Juguler | 14 | % 1.8 |
| | Bilinmeyen | 199 | % 25.7 |
| Aferez yöntemi | | | |
| | Plazma değişimi | 719 | % 94.9 |
| | Kaskad | 22 | % 2.8 |
| | Filtrasyon | 18 | % 2.3 |
| İşlemden kullanılan replasman sıvıları | | | |
| | TDP | 208 | % 26.8 |
| | Albümin | 567 | % 73.2 |
| Seans başına kullanılan adet (adet/seans) | | | |
| | TDP | 12.02 | |
| | Albumin | 7.2 | |
| İşlem öncesi ilaç (premedikasyon) uygulanan seanslar | | | |
| | Anti-histaminik | 716 | 92.5 |
| | IV kalsiyum | 728 | 94.1 |
| İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar | | | |
| | TDP kullanılan seanslar (adet/%) | Albümin kullanılan seanslar (adet/%) | Toplam seans sayısı (adet/%) |
| Gelişmeyen | 194/93.3 | 525/92.6 | 719/92.8 |
| Anafaksi | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Yüksek ateş | 5/2.4 | 4/0.7 | 9/1.2 |
| Kasılma | 7/3.4 | 6/1.1 | 13/1.7 |
| Hipotansiyon | 2/0.9 | 25/4.4 | 27/3.5 |
| Müdahale gerektiren hipotansiyon | 0/0 | 7/1.2 | 7/0.9 |
| Ölüm | 0 | 0 | 0 |

AV-fistül: Arteriovenöz fistül; TDP: Taze Donmuş Plazma; IV: İntravenöz

Hipotansiyon, albumin kullanılan seanslarda TDP kullanılan seanslara göre anlamlı derecede daha sıkı [sırasıyla 25 (%4.4); 2 (%0.9), p<0.05]. Diğer taraftan albümin kullanılan 7 seansta hipotansiyona tıbbi müdahale gerekirken TDP ile yapılan hiçbir seansta müdahale gerektiren hipotansiyon görülmedi. Kas krampları açısından albümin ve TDP kullanılan seanslar arasında anlamlı farklılık yoktu [sırasıyla 6 (%1.1); 7 (%3.4), p<0.05]. Ateş yüksekliği sıklığı değerlendirildiğinde de albümin kullanılan seanslarla TDP kullanılan seanslar arasında anlamlı farklılık yoktu [4 (%0.7); 5(%2.4), p<0.05]. Hiçbir işlem sırasında anafaksi ve ölüm görülmedi. (Tablo III)

Hasta dosyaları retrospektif değerlendirilerek klinik yanıt bilgisine ulaşıldı. Her bir siklus için ayrı klinik yanıt değerlendirmesi yapıldı. Hastaların mevcut

nörolojik semptom ve bulgularında düzelme olmaması halinde klinik yanıt olarak not edildi. Başvuru şikayetleri tamamen gerileyen hastalar ise tam yanıt olarak kaydedildi. Şikayetlerde kısmi düzelme olan hastalara kısmi yanıt olarak kaydedildi. Hastaların bu klinik yanıtları değerlendirilirken hasta dosyalarında yazan bilgilere göre karar verildi. Siklusların %57'si tam yanıt, %35.1'i kısmi yanıt ve %7.9'u yanıtızsı. Tablo IV te hastaların tanılarına göre ortalama kaç seans plazmaferez yapıldığı ile her bir epizottan sonra klinik yanıt değerlendirmeleri ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

Tablo IV. Tanılara göre ortalama seans sayıları ile her siklus sonrası klinik yanıt değerlendirmesi.

| Tanı | Ortalama seans (adet) | Epizot Sayısı Adet/(%) | Yanıtızsız Adet/(%) | Kısmi yanıt Adet/(%) | Yanıtlı Adet/(%) |
|------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Myastenia gravis | 4.86 | 45/39.5 | 3/6.7 | 16/35.5 | 26/57.8 |
| Polinöropati | 3.70 | 12/10.5 | 1/8.3 | 3/25 | 8/66.7 |
| Nöromiyelitis optika | 4.20 | 9/7.8 | 0/0.0 | 5/55.5 | 4/44.5 |
| Stiff Person Sendromu | 4.50 | 8/7.0 | 0/0.0 | 1/12.5 | 7/87.5 |
| Gullain Barre Sendromu | 3.91 | 7/6.1 | 0/0.0 | 5/71.4 | 2/28.6 |
| paraneoplazi | 4.64 | 2/1.7 | 1/50 | 0/0.0 | 1/50 |
| Multipl Skleroz | 4.16 | 21/18.5 | 2/9.5 | 5/23.8 | 14/66.7 |
| Miller Fisher | 4.00 | 1/0.9 | 0/0.0 | 0/0.0 | 1/100 |
| Transvers Miyelit | 4.30 | 6/5.3 | 1/16.7 | 4/66.6 | 1/16.7 |
| İsaac Sendromu | 3.00 | 1/0.9 | 0/0.0 | 0/0.0 | 1/100 |
| Optik Nörit | 4.00 | 1/0.9 | 1/0.9 | 0/0.0 | 0/0.0 |
| Limbik Ensefalit | 4.50 | 1/0.9 | 0/0.0 | 1/100 | 0/0.0 |
| TOPLAM | | 114/100 | 9/7.9 | 40/35.1 | 65/57 |

Tartışma ve Sonuç

Amerikan Aferez Topluluğu (ASFA) ve Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) aferez uygulamaları komitesi, TPD'nin nörolojik hastalıklarda kullanımı için düzenli olarak güncellenmiş kılavuzlar yayınlamaktadır. Miyastenia gravis (MG), akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve merkezi sinir sisteminin inflamatuvar hastalıkları TPD için üç ana nörolojik endikasyonunu oluşturmaktadır. Plazma değişimi, plazmadaki antikorlarının ve immün komplekslerin hızlı uzaklaştırılması, ekstravasküler alandan antikorların yeniden dağılımının indüklenmesi ve takip eden immünmodülatör değişiklikler yoluyla nörolojik hastalıklarda faydalı olabilmektedir.²⁻⁶

Bu çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversite Tıp Fakültesi Kan Merkezi Aferez Biriminde beş yıl boyunca terapötik plazma değişimi tedavisi uygulanmış 86 nöroloji hastasının toplam 114 siklus ve 775 seans plazmaferez işleminin verileri incelendi.

Damar erişimi için %97,2 gibi büyük bir oranda santral venöz kateter kullanılırken %2,8'lik az bir kısmında tünelli hemodiyaliz kateterinin kullanıldığı görüldü. Bu kateterlerin %91,3'ü femoral, %6.3'ü subklavyen ve %2,4'ü ise juguler venöz kateterdi. Plazmaferezin nörolojik hastalıklarda belli bir süre için uygulanıp bir süre sonra sonlandırıldığı düşünüldüğünde damar erişiminin büyük çoğunluğunda santral venöz kateterlerin kullanılmış olması anlaşılabilir. Diğer taraftan kateter lokalizasyon tercihi sırasıyla, juguler, femoral ve subklavyen ven olması gerekirken seansların % 91.3'ünde femoral ven kullanıldı. Muhtemelen femoral ven tercih edilerek juguler ve subklavyen ven kateterizasyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan kaçınılmak istenmiş olabilir. Diğer taraftan femoral kateterin bu kadar sık kullanılmış olması kateter ilişkili enfeksiyonlarda bir artışa sebep olmuş olabilir fakat çalışmamızda yalnızca işlem esnasında görülen komplikasyonlar incelenirken uzun dönem komplikasyonlar değerlendirilmediğinden kateter enfeksiyonunda bir artış olup olmadığı bilinmemektedir.

Plazmafereze kullanılan replasman sıvısı albümin veya TDP ile hazırlanabilmektedir. Replasman sıvısı olarak TDP'nin kullanılması bir çok riski de beraberinde getirmektedir. Hastalarımızda seans başına ortalama 12 ünite TDP ve ortalama 7.2 flakon 100 ml % 20 human albümin çözeltisinin kullanıldığı görüldü. Replasman sıvısına 12 farklı kişiden toplanmış plazmanın konulması kan ürünleriyle bulaşan enfeksiyon riskinde artışla beraber alerjik ve anafaktik reaksiyon riskinde de artışı beraberinde getirmektedir. Albüminle hazırlanan replasman sıvılarında bu gibi riskler daha az olacağından eğer mümkünse nörolojik hastalıklarda replasman sıvısı hazırlanırken albümin tercih edilmelidir.

509 hasta ve 4857 plazmaferez seansının incelendiği bir çalışmada işlemlerin %1.6'sında alerjik reaksiyon vardı. Replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seansların yaklaşık % 5 kadarında alerjik reaksiyon görülürken albümin kullanılan seanslarda bu oran % 0.7'yd. Ayrıca TDP kullanılan bir seansta anafilaksi görüldü.⁷

Bizim hastalarımızda plazmaferez seanslarının % 73'ünde replasman sıvısı olarak albümin kullanıldı. Anafilaksi görülmezken herhangi bir alerjik reaksiyon da not edilmedi. Bu durum premedikasyonda yüksek oranda kullanılan antihistaminikler nedeniyle, ya alerjik reaksiyonun hiç gelişmemesine ya da hafif bulgular gösterdiğinden kaydedilmemiş olmasına bağlı olabilir. İncelenen 775 plazmaferez seansının %92.5'inde işlem öncesi antihistaminik ilaç uygulanmıştı.

Plazmaferez işlemi için geniş bir santral venöz yol ihtiyacı olması, ekstrakorporeal bir tedavi olması, replasman sıvılarının kullanılma gerekliliği gibi birçok

Nörolojik Hastalıklarda Plazma Değişimi

nedenle komplikasyonlar gelişebilmektedir. En başta santral venöz yol için kullanılan kateterlerin takılma prosedürüne bağlı gelişebilecek bölgesel kanama, hematoma, pnömotoraks, kateter enfeksiyonları gibi komplikasyonlar olabileceği gibi, işlem sırasında alerjik reaksiyonlar, paresteziler, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, kanamalar gibi bir çok komplikasyon görülebilmektedir. 2005 yılında yayınlanan 509 hasta ve 4857 plazmaferez seansının verilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada komplikasyon oranı % 4.75 olarak bulundu. Bunlardan en sık olanları paresteziler (%2.7), kateter bölgesinde hematoma (%2.4), pıhtılaşma (%1.7), ürtikeryal cilt döküntüsü (%1.6) ve kanamayı (%0.06)⁷.

Som ve arkadaşlarının 1996-2011 yılları arasında TTP/HÜS tanısıyla takip edilen 302 hastanın verilerini inceledikleri çalışmalarında yedi hastada inotrop gerektiren hipotansiyon, bir hastada anafilaktik reaksiyon, 2 hastada serum hastalığı bulguları, 8 hastada hipoksi, bir hastada bulantı ve bir hastada da hipervolemi olduğunu rapor ettiler⁸.

Bizim çalışmamızda incelenen 775 seansın %7.2'sinde komplikasyon görüldü. Görülen komplikasyonlar sırasıyla hipotansiyon, kas krampları, ateş yüksekliği ve tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyondu [sırasıyla, 27 (%3.5); 13 (%1.7); 9 (%1.2); 7 (%0.9)]. Hipotansiyon, albumin kullanılan seanslarda TDP kullanılan seanslara göre anlamlı derecede daha sıkı [sırasıyla 25 (%4.4); 2 (%0.9), p<0.05]. Diğer taraftan albümin kullanılan 7 seansta hipotansiyona tıbbi müdahale gerekirken TDP ile yapılan hiçbir seansta müdahale gerektiren hipotansiyon görülmedi. (Tablo III)

MG, iskelet kaslarının zayıflığıyla gider ve hastaların yaklaşık % 80 kadarında asetilkoline reseptörlerine karşı gelişmiş otoantikörlerin suçlanır. Toplumdaki sıklığı 3-30/100.000 kişi-yıl arasında değişmektedir⁹. Mevcut uygulamada plazmaferez, hızlı etki başlangıcı nedeniyle myastenik alevlenmeleri ve krizleri yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır^{10,11}. Ağır vakalarda, hastane yatışı sonrasında erken dönemde başladığında etkinliği daha yüksek görünmektedir¹². Bizim çalışmamızda 30 hastaya (%35) MG tanısı ile 45 siklus plazmaferez uygulandı. Klinik yanıt değerlendirildiğinde 45 siklusun yalnızca % 6.7'sinde plazmafereze yanıt yoktu.

MS merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve nörodejenerasyona yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. 9 yıllık dönemde plazmaferez tedavisi alan toplam 23 MS hastasının verilerinin incelendiği bir çalışmada plazmaferez etkin ve kolay tolere edilebilir bir tedavi olarak görülmüştür¹³. Bizim çalışmamızda toplam 18 MS hastasına 21 siklus ve 148 seans plazmaferez işlemi yapıldı. Yalnızca 2 siklus sonrasında klinik yanıt görülmezken siklusların %90.5'inde klinik yanıt vardı.

Stiff-person sendromu, agonist ve antagonist kasların birlikte kasılması, istirahat motor kasların istemsiz uyarılmalarıyla ortaya çıkar. Beyin ve pankreas adacık hücrelerindeki GABA sentezinden sorumlu enzim olan glutamik asit dekarboksilaz'a yönelik otoantikörler olguların % 90 kadarından sorumlu tutulmaktadır. Plazma değişimi yapılan olguların %50-60 kadarı değişik düzeylerde işlemden fayda görebilmektedirler¹⁴. Çalışmamızda dört hastaya ait 8 siklus ve 58 seans plazmaferez işlemi yapıldı. Yedi siklus sonrası tam klinik iyileşme olurken bir hastada kısmi düzelme görüldü. (Tablo IV).

Plazma değişimi Nörolojik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır başarıyla uygulanmaktadır. Bir çoğunun temelinde otoimmünitenin yattığı bilinen bu hastalıkların tedavisinde plazmaferez uzun yıllardır kullanılan ve hala etkin ve güvenilir olarak kullanılan önemli bir tedavi şeklidir. İşlemin santral venöz kateterizasyon gerektirmesi, ekstrakorporeal bir tedavi yöntemi olması ve replasman sıvısı kullanmayı gerektirmesi gibi birçok sebepten dolayı işleme ait bazı komplikasyonlar görülebilse de bunlar yönetilebilir sorunlardır. Sonuç olarak bir çok nörolojik hastalığın tedavisinde plazmaferez etkili bir yöntemdir ve güvenle kullanılabilir.

Araştırmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız Kan Merkezi Aferez Ünitesinde tutulan kayıtlar ve hastane bilgisayar sisteminde bulunun epikrizler incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Özellikle klinik yanıtlar değerlendirilirken sadece epikrizde bulunan bilgilere göre değerlendirme yapıldı. Objektif ölçümler sonucu değerlendirme yapılmadığından sonuçlar büyük bir kesinlik içermiyor olabilir.

İncelenen kayıtlar eksiksiz ve doğru değildi. Örneğin, kateter lokalizasyonlarını içeren verilerin %25,7'si eksikti. Ayrıca, hastaların uzun vadeli takipleri yoktu, yalnızca işlemin yapıldığı gün tutulan kayıtlar ve o bölüm için hastane yatışına ilişkin kayıtlar incelendi. Hastalar için uzun süreli takiplerin olmaması nedeniyle, plazmaferezin uzun vadeli etkinliği değerlendirilemedi.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu
Onay Tarihi: 28.05.2015
Karar No: 2015/14-39

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E., F.D., Ö.G.S.; Veri toplama ve işleme: M.E., Ş.Ş.Z.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.E., Ö.G.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E., K.A., E.I.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ergül M, Eren N. Acil Plazmaferez Gereklinimi; Güngör Ö, Arıcı M, Odabaş AR. Olgularla Nefrolojik Aciller. 1. Baskı. Ankara Nobel Tıp Kitapevi; 2023; 305-312.
2. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354.
3. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016 Jun;31(3):149-162.
4. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013 Jul;28(3):145-284.
5. Szczeplorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177.
6. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 Jan 18;76(3):294-300.
7. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005 Oct;9(5):391-5.
8. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion.* 2012 Dec;52(12):2525-32; quiz 2524.
9. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-83.
10. Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. *South Med J.* 2008 Jan;101(1):63-9.
11. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(4):CD002275.
12. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2010 Dec;68(6):797-805.
13. Marrodan M, Crema S, Rubstein A, Alessandro L, Fernandez J, Correale J, et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Oct;55:103168.
14. Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, Schmitt SE, Sachais BS. Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: quantification of the antibody response. *J Clin Apher.* 2015 Feb;30(1):8-14.

Folic Acid Awareness and Utilization in Pregnant Women with Neural Tube Defect Risk Factors: A Prospective Cohort Study

Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU¹, Elif AKKOÇ DEMİREL², Miraç ÖZALP³,
Simten GENÇ², Mehmet BÜLBÜL¹, Veli MİHMANLI²

¹ Karabük Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Karabük, Türkiye.

² Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye.

³ Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology Clinic, Istanbul, Türkiye.

ABSTRACT

Our aim in our study was to evaluate folic acid use and awareness among pregnant women with NTD risk factors. The prospective cohort study encompassed singleton pregnant women in their first trimester at a tertiary hospital in Turkey. The study group consisted of 132 pregnant women with at least one NTD risk factor and equal number without any risk factors, forming the control group. Demographic data were collected via responses to a 10-question survey developed through a literature review. The survey explored participants' knowledge of folic acid and awareness of NTDs. It was conducted face to face and categorized by outcome. The high-risk group exhibited better folate awareness and use. Although there was a significant increase in pre-pregnancy folate use in the high-risk group, only 18.35% had used pre-pregnancy folate. The study showed that folate awareness was higher among participants with at least a university degree. In conclusion, despite recommendations for pre-conceptual folate use, the study reveals that awareness and use are low and emphasizes the need to increase social awareness, especially by targeting women with NTD risk factors.

Keywords: Folate. Folic Acid. High-Risk Pregnancy. Awareness. Neural Tube Defect.

Nöral Tüp Defekti Risk Faktörleri Olan Gebe Kadınlarda Folik Asit Farkındalığı ve Kullanımı: Prospektif Bir Kohort Çalışması

ÖZET

Bu çalışmayla NTD risk faktörü olan gebe kadınların folik asit kullanımı ve bilinç düzeyini değerlendirmeyi amaçladık. Üçüncü basamak bir hastanede prospektif kohort çalışması olarak tasarlanan bu çalışma, gebeliğin ilk trimesterindeki tekil gebeleri kapsıyordu. Çalışmaya risk grubunu oluşturan en az bir NTD açısından risk faktörü olan 132 gebe ve kontrol grubu olarak da risk faktörü olmayan benzer sayıda gebe kadın dahil edildi. Literatür taraması yoluyla geliştirilen 10 soruluk bir ankete verilen yanıtlara dayanan çalışmamızda beraberinde demografik veriler toplandı. Anket, katılımcıların folik asit hakkındaki bilgilerini ve NTD'lere ilişkin farkındalık düzeyini araştırdı; anketler yüz yüze gerçekleştirildi ve sonuca göre kategorize edildi. Risk grubunda olan gebelerde folat farkındalığı ve kullanımı daha yüksek bulundu. Riskli grupta gebelik öncesi folat kullanımı kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmasına rağmen, yalnızca %18,35'i gebelik öncesi folat kullanmıştı. Çalışma, en az üniversite diplomasına sahip katılımcılar arasında folat farkındalığının daha yüksek olduğunu gösterdi. Sonuç olarak prekonsepsiyonel folat kullanımına yönelik önerilere rağmen çalışma, farkındalık ve kullanımın düşük olduğunu ortaya koymakta ve özellikle NTD risk faktörleri olan kadınları hedef alarak toplumsal farkındalığın artırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Folat. Folik Asit. Yüksek Riskli Gebelik. Farkındalık. Nöral Tüp Defekti.

Date Received: October 10, 2024

Date Accepted: December 24, 2024

Dr. Elif AKKOÇ DEMİREL
Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Istanbul, Türkiye.
Phone: +90 539 313 22 67
E-mail: akkocelif@hotmail.com

Authors' ORCID Information:

Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU: 0000-0003-1859-8680

Elif AKKOÇ DEMİREL: 0000-0003-1910-9113

Miraç ÖZALP: 0000-0002-2255-1642

Simten GENÇ: 0000-0003-4446-4467

Mehmet BÜLBÜL: 0000-0001-5695-2586

Veli MİHMANLI: 0000-0001-8701-8462

Folate, also known as vitamin B9, serves as a vital cofactor in DNA and RNA synthesis, DNA methylation and neurological functions^{1,2}. Methionine, an essential amino acid, is crucial for growth, development, and neural tube formation. Insufficient folate intake during pregnancy results in decreased methionine levels, leading to adverse pregnancy outcomes such as neural tube defects (NTDs) including spina bifida, anencephaly, and encephalocele³⁻⁵. Recognizing this, since the early 1990s, various health organizations worldwide, including the World Health Organization (WHO) and the U.S. Public Health Service, recommend daily 400 micrograms of folate supplementation from preconception to the 12th week of pregnancy⁶⁻⁹. Despite these global campaigns and guidelines, many countries still experience low folate intake during the periconceptional period^{5,10,11}.

Numerous risk factors have been identified for NTDs. Among them are a history of previously delivering an NTD-affected baby, a family history of NTD in either parent, pregestational diabetes, obesity, having the *MTHFR* gene mutation, and exposure to folate antagonists like valproic acid or carbamazepine, which are antiepileptic medications. Other risk factors include a history of fever or exposure to heat during the first trimester. Recognizing these risk factors is crucial for understanding and addressing the potential causes of neural tube defects¹².

Initiating folic acid supplementation in the preconception period is of heightened importance for pregnant women with risk factors for NTDs due to the increased risk. Despite this high importance, there are challenges such as low sociocultural level in the society, difficulties in accessing health services and accurate information, and lack of insurance coverage for folic acid preparations. Through this study, we aimed to assess folic acid use among pregnant women with any risk factors associated with NTDs and to investigate the level of knowledge and awareness of folic acid supplementation in these women and to assess its status compared to the general population.

Material and Method

This study was conducted with singleton pregnant women in their first trimester, aged 18-45, seeking outpatient care at the Perinatology Clinic of a tertiary education and research hospital in Istanbul, Turkey, between February 2023 and June 2023. The study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and received approval from the hospital's Ethics Committee (Decision date and number: 06.02.2023 - 1). Participants consisted of pregnant women with at least one identified risk factor for neural tube defects and pregnant women in the control group. The control group consisted of pregnant

women without any identified risk factors and without a history of neural tube defects. Sample size was calculated at 95% confidence interval and 0.80 effect size. The study was based on responses to a 10-question survey developed through literature review¹⁵⁻¹⁸. The first three questions in the questionnaire aimed to inquire about educational level, employment status and family type, while the other seven questions aimed to inquire about folic acid use and knowledge about folic acid. Additionally, demographic information such as age, gravidity, parity, history of abortions, and pre-pregnancy body mass index of the patients were documented.

Risk factors for NTDs include a family history of neural tube defects, a history of NTD in a previous pregnancy, pregestational diabetes, obesity, antiepileptic drug use, *MTHFR* gene mutation, and a history of fever or exposure to heat (such as sauna) during the first trimester¹³. Through the provided questionnaire, the study investigated the participants' educational status, occupations, family types, whether the pregnancies were planned, their knowledge about folate as a vitamin, and their awareness of what neural tube defects entail. Additionally, to explore their awareness of folate, their knowledge about the necessity of folate supplementation starting from the preconception period, and the potential complications of folate deficiency were assessed and recorded. After measuring the participants' knowledge levels, questions regarding whether they used folate during their pregnancies, and if so, at which stage of pregnancy they started using it, were asked and noted. All these questions were posed to the participants in a face-to-face manner after obtaining informed consent. Pregnant women included in the study were further categorized based on whether they received an NTD diagnosis during follow-ups.

Statistical Analysis

In this study, statistical analyses were conducted using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software package program based in Utah, USA. The evaluation of data involved descriptive statistical methods such as mean, standard deviation, median, and interquartile range. Additionally, the Shapiro-Wilk normality test was employed to examine the distribution of variables. For variables demonstrating normal distribution, independent t-tests were utilized for the comparison of binary groups, while the Mann-Whitney U test was applied for variables with non-normally distributed data when comparing binary groups. Chi-square tests were used for comparisons involving qualitative data. The significance level for interpreting results was set at $p < 0.05$.

Pregnant Women with Neural Tube Defect

Results

During the study period, 132 pregnant women with at least one risk factor for neural tube defects (NTDs) (the high-risk group) and 135 pregnant women without any risk factors under the same conditions (the control group) consecutively presenting to our hospital were included in the study. When the two groups were compared in terms of sociodemographic characteristics, no statistically significant differences were found in the mean age, height, parity, number of miscarriages, education level, occupation, and family status of the pregnant women (Table I). However, mean weight, BMI and gravida were significantly higher in high-risk pregnancies (76.78±18.45 vs. 72.21±12.33, $p=0.018$; 29.23±6.9 vs. 27.6±4.65, $p=0.025$; 3.14±1.68 vs. 2.52±1.54, $p=0.001$).

Table I. Demographic characteristics of pregnant women at risk for NTD and comparison with the control group

| | Risk group n:132 | Control group n:135 | P |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|-------------|
| Age (year, mean±SD) | 31.48±5.83 | 31.42±7.93 | 0.949* |
| Height (m, mean±SD) | 1.62±0.07 | 1.62±0.06 | 0.675* |
| Weight (kg, mean±SD) | 76.78±18.45 | 72.21±12.33 | 0.018* |
| BMI (kg/m ² , mean±SD) | 29.23±6.9 | 27.6±4.65 | 0.025* |
| Gravida (mean±SD) | 3.14±1.68 | 2.52±1.54 | 0.001† |
| Parity (mean±SD) | 1.45±1.19 | 1.19±1.05 | 0.089† |
| Abortus (mean±SD) | 0.69±1.04 | 0.56±0.95 | 0.302† |
| Education N (%) | Illiterate | 5 (3.79) | 7 (5.19) |
| | Primary School | 67 (50.76) | 52 (38.52) |
| | High School | 29 (21.97) | 44 (32.59) |
| | University | 29 (21.97) | 26 (19.26) |
| | Post-graduate | 2 (1.52) | 6 (4.44) |
| Job N (%) | Not-working | 100 (75.76) | 100 (74.07) |
| | Civil servant | 10 (7.58) | 12 (8.89) |
| | Blue-collar | 6 (4.55) | 4 (2.96) |
| | White-collar | 16 (12.12) | 19 (14.07) |
| Family N (%) | Nuclear family | 112 (84.85) | 115 (85.19) |
| | Extended family | 20 (15.15) | 20 (14.81) |

*Independent T-Test †Mann Whitney U test. + Chi-square test

According to the responses to the questionnaire provided to the patients, while 81 (61.36%) of pregnant women in the high-risk group knew that folic acid is a vitamin, only 10 (7.58%) had an idea about what neural tube defects were in the same group. In the control group, 78 (57.78%) pregnant women knew that folic acid is a vitamin, while 11 (8.15%) of the pregnant women in this group had an idea about neural tube defects (Table II). In this regard, when compared with the control group, the result was statistically similar. Regarding the necessity of using

folic acid during pregnancy, 170 (63.67%) of all participating pregnant women were informed, and when compared with the control group, pregnant women in the high-risk group were found to be significantly more aware (95 vs. 75) ($p=0.005$). On the other hand, pregnant women who were knowledgeable about the possibility of folic acid deficiency causing NTDs constituted only 23.97% of all groups. Parallel to the previous question, pregnant women in the risk group were found to have a significantly higher level of knowledge about the potential of folic acid deficiency causing NTDs compared to pregnant women in the control group (Table II).

Table II. Survey questions and responses for assessing folic acid awareness and knowledge in pregnant women.

| | | Risk group n:132 | Control group n:135 | p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| Is folic acid a type of vitamin? | Yes | 81 61.36% | 78 57.78% | 0.792+ |
| | No | 12 9.09% | 15 11.11% | |
| | No idea | 39 29.55% | 42 31.11% | |
| Do you know what neural tube defects are and how it can affect the baby? | Yes | 10 7.58% | 11 8.15% | 0.862+ |
| | No | 122 92.42% | 124 91.85% | |
| Do you know that folic acid use is necessary during pregnancy? | Yes | 95 71.97% | 75 55.56% | 0.005+ |
| | No | 37 28.03% | 60 44.44% | |
| Do you know that folic acid deficiency can cause neural tube defects? | Yes | 41 31.06% | 23 17.04% | 0.007+ |
| | No | 91 68.94% | 112 82.96% | |
| Did you use folic acid during your pregnancy? | Yes | 110 83.33% | 92 68.15% | 0.004+ |
| | No | 22 16.67% | 43 31.85% | |
| If you used folic acid during pregnancy, when did you start? | Preconceptional period | 31 28.18% | 17 18.48% | 0.107+ |
| | As soon as I found out I was pregnant | 79 71.82% | 75 81.52% | |
| For those who started folic acid as soon as they found out about their pregnancy, at what week did you find out about your pregnancy? | | 5.45±2.41 | 5.32±2.3 | 0.722† |

+ Chi-square test, † Mann Whitney U

According to the directed questions about patients' folic acid use, 110 (83.33%) of pregnant women with risk factors used folic acid during pregnancy, and this rate is higher than the control group -92 (68.15%) of pregnant women without risk factors-, regardless of the daily folic acid dose used ($p=0.004$). However,

although folic acid use in the pre-conception period was statistically significantly higher in the high-risk group, only 18.35% of all pregnant women took a daily pre-conceptual dose of 400 micrograms of folic acid. In the risk group, among those who started using folic acid as soon as they learned about their pregnancy, the average week of folic acid initiation was determined as 5.45 ± 2.41 . Folic acid onset week was found to be 5.32 ± 2.3 in the control group. (Table II). When the education levels were compared with folic acid use irrespective of the presence of risk factors, 23.8% of patients with at least a university degree used folic acid starting from the pre-conception period, while this rate was 16.2% for those without a university degree. According to these results, folic acid use and awareness are much better in those with at least a university degree compared to those without a university degree ($p < 0.001$) (Table III).

Table III. Comparison of Folic Acid Usage in Patients Based on Educational Status.

| | Not a university graduate n (%) | At least university graduate n (%) | p+ |
|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| FA used as recommended | 33 (16.2) | 15 (23.8) | <0.001 |
| FA used but not as recommended | 109 (53.4) | 45 (71.4) | <0.001 |
| FA have not used | 62 (30.4) | 3 (4.8) | <0.001 |
| + Chi-square test | | | |
| FA: Folic acid | | | |

Discussion and Conclusion

Folic acid is a vital vitamin during the embryological period, serving essential roles in cell division, tissue development, and hematopoiesis. Pre-conceptual folic acid use is supported by recommendations and incentive policies in many countries. Since the research by Hibbard and Smithells¹⁹ in 1965, linking maternal folic acid intake to neural tube defects (NTDs), research aimed at increasing awareness and assessing knowledge levels remains relevant, particularly in low socioeconomic countries. In a study conducted by Yamamoto and Wada¹⁵ in 2017, despite 70.4% of pregnant women being aware of the protective effects of folic acid, only 20.4% used it in the preconception period. Similarly, Alblowi et al.¹⁶, in their 2018 study, found that 58.4% of surveyed women claimed to have used folic acid in previous pregnancies. However, over half of the participants had incorrect information about the timing of use, and only 4% had knowledge about the recommended dosage. Our results aligned with these findings, suggesting that our study participants in the high-risk group exhibit higher folic acid usage and knowledge levels compared to the general population.

In Turkey, several studies have assessed the knowledge and awareness of folic acid use among women of reproductive age and pregnant women. Karaçil Ernumcu et al.¹⁷ identified a 70.2% rate of folic acid use among pregnant women. However, nearly half of the women of reproductive age included in the study had no knowledge about the need for pre-conceptual folic acid use to prevent congenital anomalies like neural tube defects. Another study by Baykan et al.¹⁸, conducted in the central Anatolian region of Turkey at Family Health Centers, revealed that less than half of women of reproductive age (46.3%) had any knowledge about folic acid. Comparing our results with these regional studies, our findings align with the literature regarding folic acid usage frequency in pregnant women without risk factors. In particular, in the high-risk group, our study shows better adherence and higher awareness of folic acid use compared to these 2 studies in the literature that investigated awareness in the general population.

Our study was designed to investigate the awareness and utilization of folic acid among pregnant women with NTD risk factors, aiming to highlight their awareness compared to other pregnant women. The revealed proportions, both in the presence or absence of risk factors, demonstrate the significantly low prevalence of folic acid use from the preconception period onward. Among the 132 pregnant women with risk factors, 110 reported using folic acid during pregnancy, but only 31 of them, accounting for 28.18%, initiated folic acid intake during the preconception period. Out of the 5 pregnant women diagnosed with NTD during follow-ups, only 1 had started taking a low dose (400 mcg) of folic acid from the preconception period (Figure 1). The control group also exhibited a low pre-conceptual folic acid usage rate, standing at only 18.48%, emphasizing the overall inadequate adoption of pre-conceptual folic acid use in the community.

In our study, both groups had insufficient knowledge about the potential of folic acid deficiency to cause NTD. As expected, the awareness of the possibility of folic acid deficiency causing NTD was higher in the group with risk factors. Similarly, patients in the group with risk factors for NTD were found to have a higher awareness of the necessity of folic acid use throughout pregnancy compared to the control group. These patients also demonstrated greater care in using folic acid both before and during pregnancy. Despite the higher awareness and usage levels among patients with risk factors for NTD, our study's results suggest that, overall, the knowledge and awareness levels in the community are considerably low compared to the intended goals.

Although it is the first research article in the literature in terms of evaluating the awareness, use and knowledge level of folic acid in high-risk pregnant

Pregnant Women with Neural Tube Defect

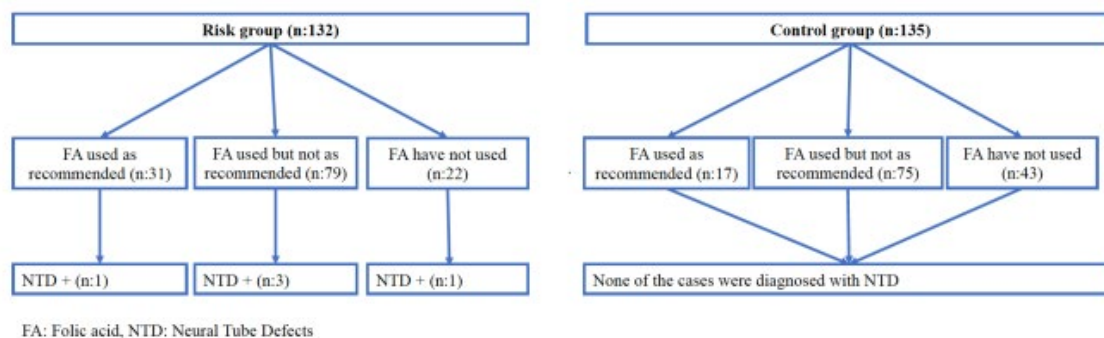


Figure 1:

Folic acid usage status of patients diagnosed with neural tube defects

women in terms of NTD, it has some limitations. These include the single-center nature of the study and the relatively small number of patients. Further studies with more pregnant women will provide more generalizable results to have an idea about the community and all high-risk pregnant women in the community. A larger patient population could have been obtained by keeping the study plan longer, but we were not in a position to do this due to the intensity of our study plan. Considering the regional variation in the incidence of neural tube defects among different ethnicities and races, along with the potential influence of varying regional socioeconomic levels, we believe that multicenter studies involving larger patient groups are needed. This would contribute to a more comprehensive understanding of neural tube defects and their risk factors in diverse populations. Detailing the timing and duration of exposure to risk factors would have been more meaningful in terms of establishing a relationship. The fact that each participant was not equally exposed to certain risk factors may have affected their level of concern and awareness. Although we included the most common NTD risk factors, the study could have been expanded to include other less common risk factors.

Despite the absence of a globally determined and consensus-based folic acid dosage and initiation time for most of the mentioned risk factors, we believe that a public awareness campaign, including national-level public service announcements, promotions, and policies, should be implemented to increase awareness and promote the use of folic acid among women of reproductive age with risk factors. This initiative should involve family physicians, obstetricians and gynecologists, and all relevant healthcare professionals working in family health centers, as well as the health ministries of countries, to undertake the role of preventive medicine and contribute to enhancing awareness and usage of folic acid in women at reproductive age with risk factors.

Insufficient folic acid use and awareness during the preconception period are observed among pregnant women with risk factors for neural tube defects (NTD)

in our society, particularly in Istanbul. The low rates, even in a populous metropolis, emphasize the need for prioritized efforts by health authorities to inform and facilitate access to preventive healthcare services for women with low education levels, unplanned pregnancies, and existing risk factors. In addition, the fact that folic acid awareness increases as the level of education increases emphasizes the importance of education.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: İstanbul Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 06.02.2023
Decision No: 01

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: C.N.E., E.A.D., M.B.; Data collection and processing: C.N.E., E.A.D.; Analysis and interpretation of data: C.N.E., M.O., S.G., V.M.; Writing of significant parts of the article: C.N.E., M.B.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;253:312–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>
2. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T, et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clinical Epigenetics.* 2022;16:14(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01282-y>
3. AlDuraibi S, Al-Mutawa J. Knowledge and awareness of folic acid usage in Saudi pregnant women in Riyadh city from 2019-2020. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2020;9(10):5158. http://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_638_20
4. Barchitta M, Maugeri A, Magnano San Lio R, Favara G, La Mastra C, La Rosa MC, et al. Dietary folate intake and folic acid supplements among pregnant women from Southern Italy: evidence from the “Mamma & Bambino” Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(2):638. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020638>

5. Cui M, Lu XL, Lyu YY, Wang F, Xie XL, Cheng XY, et al. Knowledge and intake of folic acid to prevent neural tube defects among pregnant women in urban China: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):432. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03893-4>
6. World Health Organization. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. World Health Organization, 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132263>
7. Houk VN, Oakley GP, Erickson JD, Mulinare J, James LM. Recommendations iterate use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR recommendations and reports*. 1992;41(RR-14):1–7.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate—United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2004;53(17):362–365.
9. “TURKEY NUTRITION GUIDE (TÜBER) 2022” Ministry of Health, General directorate of public health, Ministry of Health Publication No:1031, Ankara 2022
10. Myerson R, Crawford S, Wherry LR. Medicaid expansion increased preconception health counseling, folic acid intake and postpartum contraception. *health affairs*. 2020;39(11):1883–1890. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00106>
11. Gebremichael TG, Welesamuel TG. Adherence to iron-folic acid supplement and associated factors among antenatal care attending pregnant mothers in governmental health institutions of Adwa town, Tigray, Ethiopia: cross-sectional study. Gebremedhin S, itera. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227090>
12. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):e279–290. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002412>
13. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Research*. 2018;111(19). <https://doi.org/10.1002%2Fbdr2.1380>
14. Demir O, Sal H, Ozalp M, Topbas M. Investigation of the change in the incidence of neural tube defects in the eastern Black Sea region of Turkey by years and its relationship with folic acid use: a case-control study. *Medical Bulletin of Haseki*. 2022;60(4):303–309. <https://doi.org/10.4274/haseki.galenos.2022.8245>
15. Yamamoto S, Wada Y. Awareness, use and information sources of folic acid supplementation to prevent neural tube defects in pregnant Japanese women. *Public Health Nutrition*. 2017;21(04):732–739. <https://doi.org/10.1017/s1368980017003172>
16. Alblowi SA, Alomayri MH. Assessment of knowledge, awareness and behavior of folic acid use among females during the childbearing period in Tabuk City, 2017. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;70(7):1242–1247. https://doi.org/10.4103%2Fjfmpe.jfmpe_638_20
17. Karaçil Ermumcu MŞ, Mengi Çelik Ö, Acar Tek N. An Evaluation of awareness, knowledge and use of folic acid and dietary folate intake among non-pregnant women of childbearing age and pregnant women: a cross-sectional study from Turkey. *Ecology of Food and Nutrition*. 2020;1–15. <https://doi.org/10.1080/03670244.2020.1807344>
18. Baykan Z, Öztürk A, Poyrazoğlu S, Gün İ. Awareness, knowledge and use of folic acid among women: a study from Turkey. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010;283(6):1249–1253. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1547-5>
19. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *The Lancet*. 1965;285(7398):1254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)91895-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)91895-7)

Evaluation of Medical Treatment Results in Patients with Giant Prolactinoma Who Previously Underwent Surgery or Not

Filiz MERCAN SARIDAŞ, Erhan HOCAOĞLU, Müge YAŞAR,
Kadırcan KARATOPRAK, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER

Bursa Uludağ University Tıp Fakültesi, Department of Endocrinology ve Metabolism, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

In this single-center retrospective study, we aimed to evaluate the results of medical therapy as primary or secondary treatment following surgery and compare follow-up outcomes between the two approaches. Patients were grouped as medical therapy alone (Group M) and surgery plus medical therapy (Group S+M). Patients' demographics, such as age and gender, and age at the diagnosis were recorded. Differences between the pre-and post-treatment tumor size, prolactin (PRL) levels, Knosp grades, tumor response to treatment, improvement in hypofunctions, visual field, and biochemical control were recorded and compared between the two groups. A total of 41 patients diagnosed with giant prolactinomas were included in the study. Hypopituitarism was found in 82.93%, hypogonadism in 80.59%, GH deficiency in 51.22%, ACTH deficiency in 36.59%, and TSH deficiency in 41.46% of the patients. Visual field defects were found by 60.53%. Tumor volume at diagnosis was significantly higher in Group M ($p<0.001$). A mean tumor volume reduction of 75.22% was observed with medical therapy alone, compared to 60.20% achieved with surgical intervention and medical therapy ($p=0.36$). The comparison of PRL levels at the last visit revealed no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$). This study's results demonstrate no statistically significant difference between medical therapy alone and surgery plus medical therapy regarding the reduction of tumor volume and normalization of PRL values in patients with giant prolactinomas. Surgery should be reserved for severe compression conditions, and potentially unnecessary surgical approaches should be avoided.

Keywords: Giant prolactinoma. Tumor volume. Prolactin. Decompression. Medical therapy.

Operasyon Öyküsü Olan ve Olmayan Dev Prolaktinomalı Hastalarda Medikal Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ÖZET

Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, primer tedavi veya cerrahi sonrası sekonder tedavi olarak medikal tedavinin sonuçlarını değerlendirmeyi ve iki yaklaşım arasındaki takip sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Hastalar tek başına medikal tedavi (Grup M) ve cerrahi + medikal tedavi (Grup S+M) olarak gruplandırıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri ve tanı anındaki yaşları kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutu, prolaktin (PRL) düzeyleri, Knosp dereceleri, tedaviye tümör yanıtı, hipofonksiyonlarda iyileşme, görme alanı ve biyokimyasal kontrol arasındaki farklar kaydedildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Çalışmaya dev prolaktinoma tanısı konulan toplam 41 hasta dahil edildi. Hastaların %82.93'ünde hipopituitarizm, %80.59'unda hipogonadizm, %51.22'sinde GH eksikliği, %36.59'unda ACTH eksikliği ve %41.46'sında TSH eksikliği saptandı. Görme alanı defekti %60.53 oranında saptanmıştır. Tanı anındaki tümör hacmi Grup M'de anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Tümör hacmindeki ortalama azalma sadece medikal tedavi ile %75.22 ve cerrahi+medikal tedavi ile %60.20 idi ($p=0.36$). Son vizitte PRL düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu çalışmanın sonuçları, dev prolaktinomalı hastalarda tümör hacminin küçülmesi ve PRL değerlerinin normalleşmesi açısından tek başına medikal tedavi ile cerrahi+medikal tedavi arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Cerrahi, ciddi baskı durumları için saklanmalı ve potansiyel olarak gereksiz cerrahi yaklaşımlardan kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Dev prolaktinoma. Tümör hacmi. Prolaktin. Dekompresyon. Medikal tedavi.

Date Received: September 06, 2024

Date Accepted: December 29, 2024

Dr. Filiz MERCAN SARIDAŞ
Bursa Uludağ University Tıp Fakültesi,
Department of Endocrinology ve Metabolism,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0224 295 11 40
E-mail: filizmercandr@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Filiz MERCAN SARIDAŞ: 0000-0002-3135-9388

Erhan HOCAOĞLU: 0000-0002-6299-9513

Müge YAŞAR: 0000-0002-6545-8640

Kadırcan KARATOPRAK: 0000-0001-5205-9539

Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165

Soner CANDER: 0000-0001-6303-7896

Prolactinomas represent the most frequently occurring hormone-secreting pituitary tumors, comprising around 40% of all pituitary adenomas, with a reported prevalence ranging from 3.5 to 5 per 10,000 individuals¹. Although classified as World Health Organization Grade I tumors, prolactinomas manifest with significant sequelae due to mass effect and/or increased prolactin (PRL) levels^{2,3}. Most prolactinomas are microadenomas with a diameter of less than 10 mm and are typically observed in women. In contrast, macroprolactinomas, defined as adenomas larger than 10 mm in diameter, are more commonly found in men, likely due to delayed diagnosis, and often necessitate more intensive treatment⁴. Prolactinomas larger than 40 mm are classified as giant prolactinomas, which are rare, representing only 0.5-4.4% of all prolactinomas. These giant tumors are more prevalent in men, with a male-to-female ratio of 9:1. The median age at diagnosis is approximately 40 years. These tumors are mostly benign and have similar histological and clinical characteristics to macroprolactinomas, although they rarely include atypical adenomas or develop into PRL-secreting carcinomas⁵.

The diagnosis of giant prolactinomas can be complex, as their large size, aggressive behavior, and invasive characteristics may lead to delays in diagnosis, misdiagnosis, or inappropriate treatments⁶. Giant prolactinomas are characterized by prolactin levels exceeding 1,000 mcg/L and are commonly accompanied by clinical manifestations of hyperprolactinemia or symptoms resulting from mass effect. Most patients have hypogonadism due to low testosterone levels and, at least partly, hypopituitarism⁷.

Prolactinomas can be treated successfully with medical therapy. Dopamine agonists decrease prolactinoma size by inducing a reduction in cell volume, promoting perivascular fibrosis, and leading to partial necrosis of tumor cells⁸. Dopamine agonists are successfully used in the first-line medical treatment of prolactinomas⁹. Among these, cabergoline, a long-acting D2-selective dopamine agonist, has demonstrated exceptional efficacy in normalizing PRL levels¹⁰. On the other hand, surgery becomes the appropriate second-line treatment when patients' PRL levels do not turn to normal range or when there is a lack of radiologic shrinkage of the tumor with medical treatment¹¹. Some patients may not tolerate the side effects of medical treatment, including headache, cognitive problems, mood changes, insomnia, orthostatic hypotension, and nausea/vomiting are candidates for surgical intervention³. However, pharmacological responses are lower in giant prolactinomas compared to micro- and macroprolactinomas, and therefore, surgery is performed more frequently in these patients¹².

Surgical treatment alone is insufficient to achieve normalization of PRL levels in the majority of giant prolactinomas, making long-term medical treatment necessary even after surgery¹³. Studies in the literature regarding giant prolactinoma are mostly in the form of case reports, case series, or lack of comprehensive evaluation. In this single-center retrospective study, we aimed to evaluate the results of medical therapy in giant prolactinoma patients who previously underwent surgery or not.

Material and Methods

Study Design and Patients

Before the beginning, the local ethics committee approved the study protocol. Patient consent was waived because of the retrospective nature of the study. This study followed the ethical principles of the 1964 Declaration of Helsinki (DoH) and its later amendments.

The medical records of 41 patients diagnosed with prolactinoma and monitored in our clinic between 2015 and 2020 were reviewed. Patients with serum prolactin levels higher than 1000 mcg/L at the time of diagnosis and the largest tumor diameter of more than 40 mm were classified as giant prolactinoma and included in the study¹. Patients who co-secreted adrenocorticotropic hormone (ACTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), and or growth hormone (GH) as identified by pituitary hormone function tests or positive staining in the immunocytochemical evaluation post-surgery were excluded from the final analysis⁴. In addition, patients with missing MRI follow-up information were also excluded from the final analysis.

Patients were grouped as those who underwent surgery plus medical therapy as secondary treatment (Group S+M) and the patients who received medical therapy alone (Group M) as primary treatment. Patients' demographics, such as age and gender, and age at the time of the diagnosis were recorded. Differences between the pre- and post-treatment tumor size, PRL levels, Knosp grades, tumor volume response to treatment, improvement in hypofunctions, visual field, and biochemical control were recorded and compared between the two groups. In addition, side effects associated with the treatment and follow-up visits were also analyzed.

The longest tumor diameter at diagnosis was 51.44 ± 12.66 mm in Group M and 34.71 ± 14.45 mm in Group S+M. The tumor volume at diagnosis was 28.82 (9.10 - 232.96) mL in Group M and 9.36 (0.17 - 76.05) mL in Group S+M.

The assessment of prolactin levels was conducted for Group M before initiating medical therapy and six months following its commencement. For Group

Medical Treatment in Giant Prolactinomas

S+M, prolactin levels were evaluated before surgery and six months after the administration of medical therapy post-surgery. Blood samples were collected in yellow-capped tubes before and after treatment, then centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes in the biochemistry laboratory. Measurements were performed using the Abbott ARCHITECT I2000SR immunoassay analyzer, employing the chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) two-step direct ratio-RLU method as the analytical technique.

Treatment Procedures

All patients received medical treatment, which was the initial therapy for 18 patients (43.90%) and a secondary intervention following surgery for 23 patients (56.10%). Cabergoline was the drug of choice, administered at an average weekly dose of 2 mg. In cases demonstrating resistance, the dose was increased to a maximum of 7 mg per week. For patients diagnosed with giant prolactinomas at our center, primary medical treatment is the favored approach unless there are severe or life-threatening compression symptoms. Surgical treatment option is considered in patients unresponsive to medication or those who have experienced serious side effects. Patients who undergo primary surgical intervention are generally those initially referred to the surgical department. In these cases, the primary criterion for opting for surgery is the presence of severe compression symptoms, particularly those that pose a threat to vision.

Data Evaluation

Tumor size was assessed using magnetic resonance imaging (MRI) by measuring three diameters and calculating the volume with the Di Chiro and Nelson formula ($\text{height} \times \text{length} \times \text{width} \times \pi/6$), which is based on the geometry of an ellipsoid. This formula incorporates the height (H) and length (L) of the pituitary fossa measured from a lateral skull radiograph, as well as the width (W) of the floor obtained from a posteroanterior projection¹⁴. The percentage changes in the tumor's longest diameter and volume before and after treatment were subsequently evaluated. The change in tumor size was assessed following a similar protocol using pituitary MRI images obtained six months after the initiation of medical therapy. By previous studies, a reduction of 30% in tumor diameter or 50% in tumor volume was considered significant^{15,16}.

The extent of invasion of the lesion was evaluated on pre- and post-treatment MRI images, and the degree of invasion was determined based on the modified Knosp Classification suggested by Micko et al.¹⁷. Neuroradiological evaluation was performed according to this classification and graded according to whether the tumor crossed the medial and lateral

tangents of the intra- and supra-cavernous internal carotid arteries (Grade 0 to 4). The changes in the extent of invasion were categorized as increased, unchanged, or improved (18).

The percent changes in PRL levels were determined in the sixth month of the treatment. A reduction >95% of the baseline PRL or returning to normal levels was considered biochemically remission, and a reduction \geq 30% was considered partly remission and, otherwise, no improvement, and the groups were compared in this respect¹³. The differences between pre-and post-treatment visual fields were grouped as full recovery, partial recovery, no change, and worsening of vision, based on normal, up to a quarter, quarter-to-half, and more than-half vision fields.

Hypopituitarism was determined based on the levels of thyrotropin, gonadotropins, and target hormone levels, the results of dynamic tests for ACTH and GH, and the patients' hormonal therapy. The improvement in hypopituitarism was evaluated six months after the treatment, and the normalization of hormone levels after discontinuation of hormonal therapy. Group S+M and Group M were compared in terms of the changes in the studied parameters between the pre-and post-treatment measurements.

Statistical Analysis

The study data were statistically analyzed using SPSS Statistics for Windows version 23 software (SPSS, Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp. Armonk, NY, USA). Normality in numerical variables was tested with the Shapiro-Wilk method. Normally distributed variables (age and longest tumor diameter at diagnosis) were expressed as mean \pm standard deviation, while non-normally distributed variables (age, PRL levels, tumor volume at diagnosis, Ki67 indices, and follow-up times) were expressed as median (min-max) values. Categorical variables are reported as frequencies (numbers and percentages). Quantitative variables were compared using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, while categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test. A p-value of <0.05 was regarded as statistically significant.

Results

A total of 41 patients with giant prolactinoma, 36 (87.80%) males and 5 (12.20%) females with a median age of 43 (min-max: 21-85) years, were included in the study. The mean age at diagnosis was 39.00 \pm 12.57 years. The mean longest tumor diameter was 42.44 \pm 15.90 mm, and the mean tumor volume was 31.95 \pm 43.02 cc. The median follow-up time was 44 (min-max: 6-180) months. The mean pretreatment PRL level was 7054 \pm 9684 mcg/L. However, it should be noted that initial PRL measurements were

performed in different health centers and, therefore, showed high variability.

According to the hormonal evaluation, hypopituitarism was found in 34 (82.93%), hypogonadism in 33 (80.59%), GH deficiency in 21 (51.22%), ACTH deficiency in 15 (36.59%), and TSH deficiency in 17 (41.46%). Visual field defects occurred in 23 (60.53) patients, but the evaluation was made in 38 patients. The most common symptom associated with giant prolactinoma was decreased libido in 31 (75.61%), followed by erectile dysfunction in 28 (77.77%, males), headache in 17 (41.46%), menstrual irregularity in 3 (60%, females) and galactorrhea in 3 (7.21%) patients. Demographic and clinical features of all patients included in the study are given in Table I.

Table I. Demographic and clinical characteristics of all patients

| Characteristics | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Number of patients | 41 |
| Gender M/F | 36:5 = 7.2 |
| Age (years) | 43 (21-85) |
| Age at diagnosis (years) | 39.00±12.57 |
| Follow-up (months) | 44 (6-180) |
| Longest tumor diameter at diagnosis (mm) | 42.44±15.90 |
| Tumor volume at diagnosis (mL) | 31.95±43.02 |
| PRL level at diagnosis (mcg/L) | 7054 ± 9684 |
| n (%) | |
| Hypopituitarism | 34 (82.93%) |
| Hypogonadism | 33 (80.59%) |
| GH deficiency | 21 (51.22%) |
| ACTH deficiency | 15 (36.59%) |
| TSH deficiency | 17 (41.46%) |
| Visual field defect | 23 (60.53%) |
| No visual field defects | 15 (39.47%) |
| Menstrual irregularity (females) | 3 (60%) |
| Decreased libido | 31 (75.61%) |
| Erectile dysfunction (males) | 28 (77.77%) |
| Galactorrhea | 3 (7.21%) |
| Headache | 17 (41.46%) |
| Categorical variables are expressed as n (percentage), while continuous variables are reported as the mean (± standard deviation) for data with a normal distribution and as the median (range: minimum–maximum) for data with a non-normal distribution. | |

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, GH: Growth hormone, TSH: Thyroid-stimulating hormone, PRL: prolactin, F: Female, M: Male.

The baseline values of the variables compared between Group M and Group S+M are presented in Table II. Accordingly, the median age was 41.50 (min-max: 27-77) years in Group M and 46.00 (min-max: 21-85) years in Group S+M. The mean age at the

time of diagnosis was 38.50±10.73 years in Group M and 39.39±14.07 years in Group S+M. The median follow-up duration was found to be 29 (min-max: 6-75) months in Group M and 75 (min-max: 15-180) months in Group S+M. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of pituitary dysfunction and hormone deficiencies (Table II).

Table II. Baseline values of the examined parameters according to groups

| Characteristics | Group M | Group S+M | P value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| Number of patients | 18 | 23 | |
| Gender M/F (Male) | 17 (94.4%) | 19 (82.6%) | 0.36 |
| Age (years) | 41.5 (27-77) | 46.00 (21-85) | 0.11 |
| Age at diagnosis (years) | 38.5 ± 10.73 | 39.39 ± (14.07) | 0.82 |
| Follow-up (months) | 29 (6-75) | 75 (15-180) | 0.001 |
| Longest tumor diameter at diagnosis (mm) | 51.44 ± 12.66 | 34.71 ± 14.45 | <0.001 |
| Tumor volume at diagnosis (mL) | 28.82 (9.10 - 232.96) | 9.36 (0.17 - 76.05) | <0.001 |
| Pituitary dysfunction | 15 (83.33%) | 19 (82.61%) | 0.95 |
| Hypogonadism | 15 (83.33%) | 18 (78.26%) | 0.68 |
| GH deficiency | 8 (44.44%) | 13 (56.52%) | 0.53 |
| ACTH deficiency | 5 (27.78%) | 10 (43.48%) | 0.34 |
| TSH deficiency | 4 (22.22%) | 13 (56.52%) | 0.05 |
| Visual field defects | 11 (61.11%) | 12 (52.17%) | 0.57 |
| Categorical variables were analyzed using Chi-square or Fisher's exact tests. The Student's t-test was employed to compare the longest tumor diameter and age at diagnosis, while the Mann-Whitney U-test was utilized for comparisons of tumor volume at diagnosis, age, and follow-up duration. | | | |

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, GH: Growth hormone, TSH: Thyroid-stimulating hormone, F: Female, M: Male.

Group M and Group S+M were also compared in terms of the changes in the studied parameters between the pre-and post-treatment 6th-month measurements using the change percentages. The mean reduction in tumor volume was 75.22% with medical therapy alone and 60.20% with surgery plus medical therapy, and the difference between the two groups was not statistically significant (p=0.36). The rate of decrease in PRL levels was found to be 93.45% in Group M and 94.38% in Group S+M, and the mean decrease was significantly higher in Group S+M (p=0.04). However, no statistically significant difference was found between the groups at the 6th month measurements that showed the last status of the patients (p=0.927) (Figures 1 and 2). Similarly, no significant differences were found in terms of the 6th-month tumor height, width, and length values (for all, p>0.05).

Medical Treatment in Giant Prolactinomas

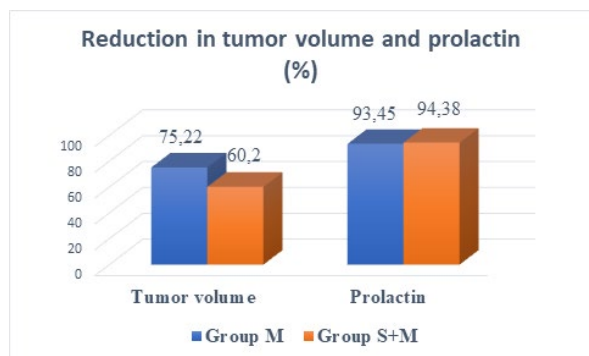


Figure 1:
Percentage change in tumor volume ($p=0.36$) and prolactin levels ($p=0.04$) of the groups before and after treatment

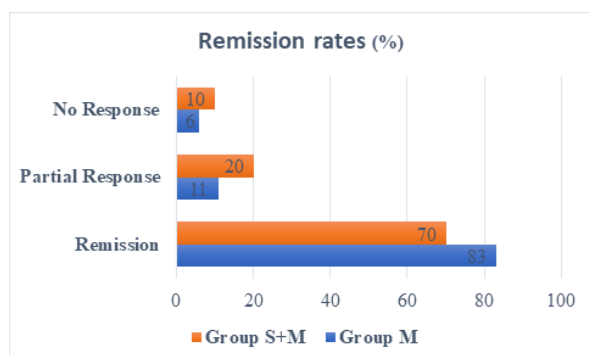


Figure 2:
Remission rates after treatment between the groups

In general, hormonal deficiencies improved at the 6th-month follow-up in both groups in various degrees, but no statistically significant difference was found between the groups in terms of the changes in hormonal deficiency parameters. The improvement in

the visual field was higher in Group M compared to Group S+M, but the difference did not reach statistical significance ($p=0.13$). Changes in hormonal parameters at the 6th month after treatment compared to baseline values are given in Table III according to the groups.

Discussion and Conclusion

Giant prolactinomas are rare, large, and invasive lesions of mostly benign nature. Management of giant prolactinomas poses an important challenge due to their mass effects, high degree of invasiveness, and diffuse neurologic complications. On the other hand, dopamine agonists (DAs) are extremely effective in reducing tumor volume in giant prolactinomas as well as micro- and macroprolactinomas. DAs have been shown to normalize elevated PRL levels effectively, rapidly relieve neurological symptoms, and significantly reduce tumor volume⁶. Compression symptoms are prominent in giant prolactinomas. In the presence of acute severe compression, surgical treatment is performed in these patients¹³. In patients with resistance to DAs, surgical debulking is performed to induce rapid optic decompression and visual impairment^{11,19}. However, most patients require medical therapy despite surgical treatment. Surgical results are unsatisfactory and rarely provide a cure due to the location, size, and invasiveness of the tumor²⁰. In addition, surgery for giant prolactinomas is associated with high morbidity and mortality rates⁶.

In the present study, the results of the patients receiving medical therapy alone due to giant prolactinomas were compared with those receiving surgery plus medical therapy as a secondary line treatment. This is one of the few studies in the literature reporting the effect of surgery on giant

Table III. Changes in the examined parameters at the 6th month after treatment compared to the baseline values for both groups

| Response | Group M | | | | Group S + M | | | | p |
|-----------------------|---------|-------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|------|
| | A | B | C | D | A | B | C | D | |
| Visual field defects | | 6.3% | 31.3% | 62.5% | | 22.7% | 45.5% | 31.8% | 0.13 |
| Hypogonadism | 5.6% | 61.1% | 11.1% | 22.2% | 4.3% | 69.6% | 17.4% | 8.7% | 0.64 |
| Pituitary dysfunction | | | | | | | | | |
| GH deficiency | 5.6% | 16.7% | 50.0% | 27.8% | 4.3% | 39.1% | 39.1% | 17.4% | 0.47 |
| ACTH deficiency | 5.6% | 22.2% | 66.7% | 5.6% | 0.0% | 39.1% | 56.5% | 4.3% | 0.50 |
| TSH deficiency | 0.0% | 22.2% | 77.8% | 0.0% | 4.3% | 52.2% | 39.1% | 4.3% | 0.08 |
| Hypopituitarism | 5.6% | 61.1% | 11.1% | 22.2% | 0.0% | 78.3% | 17.4% | 4.3% | 0.20 |

Worsening (A): The occurrence of an increase in visual field defects or a deterioration in pituitary hormonal functions following treatment.
 No Response (B): The absence of improvement in visual field defects or pituitary hormonal functions after treatment.
 Not Worsening (C): The lack of visual field defects and no deterioration in pituitary hormonal functions observed both before and after treatment.
 Improvement (D): The presence of improvement in visual field defects or pituitary hormonal functions after treatment.

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, GH: growth hormone, TSH: Thyroid-stimulating hormone

prolactinomas since most publications are in the form of case reports or case series^{7,20}. As the main findings of this study, tumor volume significantly decreased at the end of the 6-month treatment both with medical therapy alone and with surgery plus medical therapy, but there was no significant difference between the two treatment modalities.

Giant prolactinoma is a male sex predominant disease with a male-to-female ratio of 9:^{14,21}. In the present study, gender distribution was determined as 87.80% male and 12.20% female patients, in line with the literature. The discrepancy between genders has been attributed to the later presentation of male patients due to a longer asymptomatic phase²². In addition, the growth potential of these tumors is also greater in males. In our study, higher tumor volume and PRL levels in males compared to females support this opinion. Patients with giant prolactinomas are usually diagnosed around 40 years of age. Iglesias et al. reported the mean age at diagnosis as 40 years, Liang et al. as 40.36 years, Acharya as 36.1 years, Almalki as 38.1 years, and Lisa also reported 38 years in a systematic review of 196 giant prolactinoma cases. In our study, the mean age at the time of diagnosis was found to be 39 years, and this was within the age range reported in the literature^{6,22-25}.

In giant prolactinoma, men may complain of visual field problems, hypogonadism, erectile dysfunction, weakness, and headaches, while women may present with visual deterioration, headache, menstrual irregularities, and, in the younger group, galactorrhea⁷. According to these findings, in our study, patients in both groups had the above-mentioned symptoms with decreased libido, additionally, at various rates. In the present study, the most common complaint at the time of presentation was decreased libido, followed by visual defect, erectile dysfunction in male patients, headache, menstrual irregularity, and galactorrhea in female patients.

Visual field deterioration due to compression of the optic chiasm or tracts is one of the most common and serious complications of giant prolactinomas. It causes a significant decrease in patients' quality of life (QoL). Decompression can provide the possibility for visual field improvement. Medical therapy with cabergoline has been proven to provide improvement in the visual field within days to weeks. Shimon et al., Corsello et al., and Lv et al. reported visual field recovery as 88.9%, 85.7%, and 83.3%, respectively. In the present study, we found visual improvement in 62.5% of the patients. The lower result in our study might have resulted from the definition of visual improvement among the studies.

Endocrine disorders, including hormonal deficiencies, frequently accompany giant prolactinomas. In the present study, hypogonadism was the most common hormonal deficiency, followed by GH, ACTH, and

TSH deficiencies. At the last follow-up visits, hypopituitarism was improved by 12%, hypogonadism by 14.6%, GH deficiency by 41%, ACTH deficiency by 4.9%, and TSH deficiency by 2.4%. However, these rates are measured at 6 months after initiating medical therapy, and further improvements could be seen in the longer term. The above-mentioned studies reported various results on hormonal deficiencies, but an exact comparison does not seem reliable because of several factors, including the number of patients, preferred treatment regimens, and patient grouping.

The two commonly recognized criteria to evaluate the effectiveness of a treatment method for medical or surgical management of giant prolactinomas are tumor volume and PRL levels. Treatment aims at normalization of PRL levels (<1000 mcg/L) and reduction of tumor value. Response of tumor and PRL levels to medical therapy has been reported in a few studies. In a study by Lv et al., PRL concentration decreased by more than 95% and tumor size by 75%²⁶. Similarly, in our study, PRL levels decreased by 93.97% and tumor volume by 67.32%. Our findings are consistent with the previously reported values. In this study, the PRL and tumor volume reductions were 93.45% and 75.22% in the medical treatment alone group and 94.38% and 60.2% in the surgery plus medical treatment group, respectively. Although a higher percentage in normalization of PRL levels was achieved with surgery plus medical therapy approach, no significant difference was found between the groups in PRL values measured at the last visit, which reflects remission.

Study Limitations

This study has some limitations. The major limitation of the study is its retrospective design and being conducted in a single center. Therefore, treatment approaches and outcomes of this study can not be generalized. In addition, the duration of follow-up could be longer. However, there are few studies in the literature to compare the outcomes of medical therapy alone and surgery plus medical therapy²⁶⁻²⁸. The remaining few studies have compared the therapeutic approach between giant- and macroprolactinomas^{23,29}, cabergoline, and bromocriptine therapy⁶ and the long-term outcomes of cabergoline²². Other publications in the literature include case reports and case series. We believe that our results will guide further studies to elaborate more definitive indications for the surgical treatment of giant prolactinomas.

The results of this study indicate no significant difference between medical therapy alone and surgery plus medical therapy in terms of the reduction of tumor volume and normalization of PRL values in patients with giant prolactinomas. In our opinion, surgery should be reserved for severe compression conditions, and potentially unnecessary surgical

Medical Treatment in Giant Prolactinomas

approaches should be avoided to prevent complications of surgery, to use limited health resources more reasonably, and to lower treatment costs.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 24.11.2020
Decision No: 2020-21/11

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: F.M.S., E.H., M.Y., K.K., Ö.Ö.G., S.C.; Data collection and processing: F.M.S., E.H., M.Y., K.K., Ö.Ö.G., S.C.; Analysis and interpretation of data: F.M.S., E.H., M.Y., K.K., Ö.Ö.G., S.C.; Writing of significant parts of the article: F.M.S., E.H., M.Y., K.K., Ö.Ö.G., S.C.;

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Remon-Ruiz P, Venegas-Moreno E, Dios Fuentes E, Matias Kaen A, Cardenas Ruiz-Valdepenas E, Martin-Schrader I, et al. Our experience in prolactinomas larger than 60mm. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(1):3-10.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
3. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Gokoglu A, Cote DJ, Woodmansee WW, et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *J Clin Neurosci*. 2015;22(11):1785-91.
4. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R213-27.
5. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E, et al. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2016;19(4):429-36.
6. Acharya SV, Gopal RA, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS. Giant prolactinoma and effectiveness of medical management. *Endocr Pract*. 2010;16(1):42-6.
7. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):51-6.
8. Alsubaie S, Almalki MH. Cabergoline treatment in invasive giant prolactinoma. *Clin Med Insights Case Rep*. 2014;7:49-51.
9. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
10. Lin S, Zhang A, Zhang X, Wu ZB. Treatment of Pituitary and Other Tumours with Cabergoline: New Mechanisms and Potential Broader Applications. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):477-88.
11. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 2014;117(3):421-8.
12. Moraes AB, Silva CM, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):447-56.
13. Cander S, Oz Gul O, Eylemer E, Gullulu Boz E, Gunes E, Hakyemez B, et al. Comparison of the effects of medical and surgical treatments in giant prolactinoma: a single-center experience. *Hormones (Athens)*. 2021;20(3):491-8.
14. Di Chiro G, Nelson KB. The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962;87:989-1008.
15. Cander S, Karkucak M, Gul OO, Sag SO, Yakut T, Ersoy C, et al. Association between p16(CDKN2A) C540G polymorphism and tumor behavior in prolactinoma: A single-center study. *Biomed Rep*. 2014;2(4):589-95.
16. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):662-70.
17. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015;122(4):803-11.
18. Cander S, Erturk E, Karkucak M, Oz Gul O, Gorukmez O, Yakut T, et al. Effect of cyclin [corrected] D1 (CCND1) gene polymorphism on tumor formation and behavior in patients with prolactinoma. *Gene*. 2012;509(1):158-63.
19. Lundholm MD, Yogi-Morren D, Pantalone KM, Recinos PF, Kshetry VR, Rao PPR. Surgical Management of Giant Prolactinomas: A Descriptive Study. *Int J Endocrinol*. 2023;2023:1990259.
20. Melmed S. *The Pituitary*. London, England: Academic Press; 2017: 465-501.
21. Chentli F, Azzoug S, Daffeur K, Akkache L, Zellagui H, Haddad M, et al. Neurological, psychiatric, ophthalmological, and endocrine complications in giant male prolactinomas: An observational study in Algerian population. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(3):359-63.
22. Almalki MH, Aljohani N, Alzahrani S, Almohareb O, Ahmad MM, Alrashed AA, et al. Clinical Features, Therapeutic Trends, and Outcome of Giant Prolactinomas: A Single-Center Experience Over a 12-Year Period. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420926181.
23. Iglesias P, Arcano K, Berrocal VR, Bernal C, Villabona C, Diez JJ. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res*. 2018;50(11):791-6.
24. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):225-31.
25. Lisa B, Arno V, Christophe B, Heyning Paul V, Carlien H. Giant prolactinomas, a detailed analysis of 196 adult cases. *Pituitary*. 2023;26(5):529-37.
26. Lv L, Hu Y, Yin S, Zhou P, Yang Y, Ma W, et al. Giant Prolactinomas: Outcomes of Multimodal Treatments for 42 Cases with Long-Term Follow-Up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(5):295-302.
27. Kumar S, Memon SS, Lila AR, Sarathi V, Schemby M, Karlekar M, et al. Giant prolactinoma in Asian-Indians: A single-center experience from Western India. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(6):711-8.
28. Himonakos C, Burman P, Borg H, Dahlqvist P, Engstrom BE, Ekman B, et al. Long-term Follow-up of 84 Patients With Giant Prolactinomas-A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):e1506-e14.
29. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramirez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2016;52(3):652-9.

Comparative Performance Evaluation of Multimodal Large Language Models, Radiologist, and Anatomist in Visual Neuroanatomy Questions

Yasin Celal GÜNEŞ¹, Mehmet ÜLKİR²

¹ Kirikkale Yüksek İhtisas Hospital, Department of Radiology, Kirikkale, Türkiye.

² Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Ankara, Türkiye.

ABSTRACT

This study examined the performance of four different multimodal Large Language Models (LLMs)—GPT4-V, GPT-4o, LLaVA, and Gemini 1.5 Flash—on multiple-choice visual neuroanatomy questions, comparing them to a radiologist and an anatomist. The study employed a cross-sectional design and evaluated responses to 100 visual questions sourced from the Radiopaedia website. The accuracy of the responses was analyzed using the McNemar test. According to the results, the radiologist demonstrated the highest performance with an accuracy rate of 90%, while the anatomist achieved an accuracy rate of 67%. Among the multimodal LLMs, GPT-4o performed the best, with an accuracy rate of 45%, followed by Gemini 1.5 Flash at 35%, ChatGPT4-V at 22%, and LLaVA at 15%. The radiologist significantly outperformed both the anatomist and all multimodal LLMs ($p < 0.001$). GPT-4o significantly outperformed GPT4-V and LLaVA ($p < 0.001$), but no significant difference was found between GPT-4o and Gemini 1.5 Flash ($p = 0.123$). However, Gemini 1.5 Flash showed significant superiority over LLaVA ($p < 0.001$) and also demonstrated a statistically significant difference compared to GPT4-V ($p = 0.004$). This study highlights the significant performance gap between multimodal LLMs and medical professionals. While multimodal LLMs hold great potential in the medical field, they have not yet reached the level of accuracy of medical experts in correctly identifying neuroanatomical regions.

Keywords: Neuroanatomy. Large language models. GPT-4o. Gemini 1.5 Flash.

Çok Modlu Büyük Dil Modelleri, Bir Radyolog ve Bir Anatomistin Görsel Nöroanatomisi Sorularındaki Karşılaştırmalı Performans Değerlendirmesi

ÖZET

Bu çalışma, dört farklı çok modlu Büyük Dil Modeli'nin (GPT4-V, GPT-4o, LLaVA, Gemini 1.5 Flash) görsel nöroanatomisi çoktan seçmeli sorularındaki performansını, bir radyolog ve bir anatomistle karşılaştırarak incelemiştir. Kesitsel bir araştırma dizaynına dayanan çalışmada, Radiopaedia web sitesinden alınan 100 görsel soruya verilen yanıtlar değerlendirilmiştir. Yanıtların doğruluğu McNemar testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlara göre, radyolog %90 doğruluk oranı ile en yüksek performansı sergilerken, anatomist %67 doğruluk oranı elde etmiştir. Çok modlu LLM'ler arasında en iyi performansı %45 doğruluk oranı ile GPT-4o göstermiştir; onu %35 ile Gemini 1.5 Flash, %22 ile ChatGPT4-V ve %15 ile LLaVA takip etmiştir. Radyolog, hem anatomiste hem de tüm çok modlu LLM'lere kıyasla anlamlı derecede üstün bir performans sergilemiştir ($p < 0.001$). GPT-4o, GPT4-V ve LLaVA'ya kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir performans göstermiş ($p < 0.001$), ancak Gemini 1.5 Flash ile arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0.123$). Bununla birlikte, Gemini 1.5 Flash, LLaVA'ya karşı anlamlı bir üstünlük sağlamış ($p < 0.001$) ve GPT4-V ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p = 0.004$). Bu çalışma, çok modlu LLM'ler ile tıbbi uzmanlar arasındaki belirgin performans farkını ortaya koymaktadır. Çok modlu LLM'ler tıp alanında büyük bir potansiyel vaat etse de, nöroanatomik bölgeleri doğru bir şekilde tanımlama konusunda henüz tıbbi uzmanların doğruluk seviyesine ulaşamamaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Nöroanatomisi. Büyük dil modelleri. GPT-4o. Gemini 1.5 Flash.

Date Received: October 16, 2024

Date Accepted: January 02, 2025

Dr. Yasin Celal GÜNEŞ
Kirikkale Yüksek İhtisas Hastanesi,
Radyoloji Department,
Kirikkale, Türkiye.
Phone: +90 506 242 20 72
E-mail: gunesyasincelal@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Yasin Celal GÜNEŞ: 0000-0001-7631-854X

Mehmet ÜLKİR: 0000-0001-5615-8913

Artificial Intelligence (AI) tools known as large language models (LLMs) are trained to process and generate text at a level that closely resembles human abilities. One of the competencies of LLMs is their ability to respond to inquiries, translate text, paraphrase, and summarize after processing various inputs¹. The release of GPT-4 in March 2023 was significant for multimodal LLMs. GPT-4, also known as Generative Pre-Training Transformer-4th series

with Vision (GPT4-V), introduced advanced image evaluation capabilities².

GPT4-V and Large Language-and-Vision Assistant (LLaVA) are multimodal LLMs with image analysis capabilities that allow them to tackle more complex situations by combining language and visual information (3). The latest multimodal LLMs, GPT-4o and Gemini 1.5 Flash, were released in May 2024^{4,5}.

LLMs serve as a valuable resource for medical professionals, providing rapid access to comprehensive information on anatomy, surgical techniques, and postoperative care. Furthermore, LLMs can create interactive quizzes and educational tools that allow students to evaluate their skills and receive instant feedback⁶. Accurately identifying neuroanatomical landmarks is essential for radiologists to diagnose pathologies and for surgeons to perform neurosurgical and endovascular procedures effectively⁷.

Recently, numerous articles have discussed the potential applications of LLMs in medical fields such as dermatology, pediatrics, radiology, anatomy, otolaryngology, and forensic science⁸⁻¹³. Most previous studies have focused on the integration of LLMs with only text-based capabilities. However, with the development of multimodal LLMs, visual data can now be evaluated to accurately diagnose pathologies in photos, interpret radiology images, and solve board examinations¹⁴⁻¹⁶.

Despite advancements in multimodal LLMs, to our knowledge, there are no studies evaluating the performance of these models on visual neuroanatomy multiple choice questions (MCQs). The aim of this study is to investigate and compare the performance of radiologists, anatomists, and multimodal LLMs on visual neuroanatomy MCQs covering spatial anatomy and various radiological images.

Material and Method

Study design

This cross-sectional observational study compared multimodal LLMs (GPT4-V, GPT-4o, LLaVA, Gemini 1.5 Flash), and the responses of radiologists and anatomists in solving visual neuroanatomy MCQs. The study did not require ethics committee approval as it relied solely on open-access published online MCQs and did not involve any human subjects or identifiable patient information. This study followed the Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies (STARD) and the Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM)¹⁷⁻¹⁸.

Data collection

Radiopaedia provides publicly available multiple-choice questions (MCQs) assessing knowledge of cross-sectional anatomy on its website. In this study, we utilized a comprehensive dataset of 3,904 MCQs spanning various body systems. Each question had 4–6 choices with one correct answer and included both text-based and visual questions, available on the Radiopaedia website (Courtesy of Dr. Frank Gaillard; accessed September 2023; URL: <https://radiopaedia.org/questions>).

Among these, 964 questions were specifically related to the central nervous system (CNS), and within these CNS questions, 347 included associated images. From this subset, we identified 166 questions focusing on anatomical topics, particularly neuroanatomy. We randomly selected 100 anatomy-related questions from these 166 using a computer-generated random number sequence to ensure a representative sample. This selection aimed to include a balanced distribution of questions covering both spatial anatomy (visual questions involving anatomical structures without imaging modalities) and radiological image interpretation (requiring analysis of images from modalities such as MRI and CT).

Among the chosen 100 questions, 55 were non-contrast MRI scans (55%), 18 were non-contrast CT scans (18%), and 27 were spatial anatomy questions (27%). All selected questions are listed in Supplementary Material 1, and the workflow of the study is detailed in Figure 1.

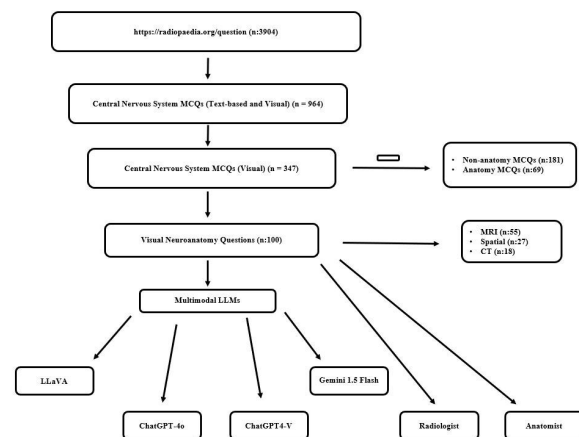


Figure 1.

Demonstration of workflow of study. MCQs: multiple-choice questions, GPT4-V: Generative Pre-Training Transformer-4th series with Vision, LLaVA: Large Language-and-Vision Assistant, GPT-4o: Generative Pre-Training Transformer-4th series omni, MRI: Magnetic resonance imaging, CT: Computed tomography

Language Models and Experts in Neuroanatomy

Prompt design and performance evaluation for multimodal LLMs

We initiated the input prompt in our study design as: "I am working on a neuroanatomy quiz and will provide you visual cases and multiple-choice questions. Act like a medical professor, please indicate the correct answer. There is only one correct answer." This prompt was presented in September 2024 on two distinct platforms with default hyperparameters, OpenAI's GPT4-V (<https://chat.openai.com>) and LLaVA (<https://llava-v1.github.io>) by radiologist (Y.C.G.). Subsequently, same prompt was presented in September 2024 on two distinct platform with identical parameters, OpenAI's GPT-4o (<https://chat.openai.com>) and Google's Gemini 1.5 Flash (<https://deepmind.google/technologies/gemini/flash>) (Figure 2).

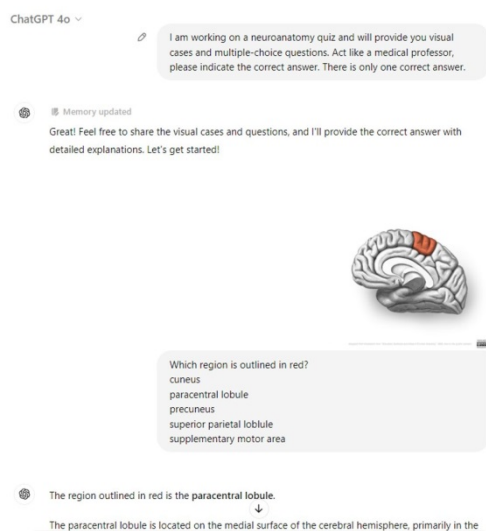


Figure 2.

Illustration of prompt and answer of LLM

The visual questions were sequentially added to the same chat session. Each multimodal LLMs was presented in 100 questions, and responses were recorded. Multimodal LLMs were not pretrained with a specific command or question set for this study. Each question was posed in a single chat session, without opening a new chat tab for individual inquiries. Radiologist (Y.C.G.) and anatomist (M.Ü) jointly evaluated the multimodal LLMs' answers according to the correct answer list provided by Radiopaedia either correct (1) or incorrect (0).

Radiologist and anatomist performance evaluation

Board-certified (EDiR) radiologist (Y.C.G.) and anatomist (M.Ü.), each with 6 years of experience, independently assessed the visual questions using their

own computers. Upon completion of questions, they evaluated each other's answers according to the correct answer list provided by Radiopaedia either correct (1) or incorrect (0).

Statistical analysis

Basic descriptive statistics, including counts and percentages, were employed to analyze the performance of GPT4-V, GPT-4o, LLaVA, Gemini 1.5 Flash, radiologists, and anatomists. McNemar's test was utilized to compare the proportions of correct responses among these groups. All statistical analyses were conducted using SPSS 26.0, with statistical significance defined as $p < 0.05$.

Results

A total of 100 visual neuroanatomy MCQs were included in the study. The radiologist correctly answered 90% (90/100 questions), surpassing the anatomist who scored 67% (67/100 questions). GPT-4o responded accurately to 45% (45/100 questions), followed by Gemini 1.5 Flash with 35% (35/100 questions), GPT4-V with 22% (22/100 questions), and LLaVA with 15% (15/100 questions) (Table I, Figure 3).

Table I. Diagnostic accuracy and classification by question types

| | Accuracy (MRI) | Accuracy (CT) | Accuracy (Spatial) | Total Accuracy |
|-------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| Radiologist | 96.3% (53/55) | 100 (18/18) | 70.4% (19/27) | 90.0% (90/100) |
| Anatomist | 63.6% (35/55) | 44.4% (8/18) | 88.9% (24/27) | 67.0% (67/100) |
| GPT4-V | 12.7% (7/55) | 27.8% (5/18) | 37.0% (10/27) | 22.0% (22/100) |
| LLaVA | 10.9% (6/55) | 16.7% (3/18) | 22.2% (6/27) | 15.0% (15/100) |
| Gemini 1.5 Flash | 36.3% (20/55) | 44.4% (8/18) | 25.9% (7/27) | 35.0% (35/100) |
| GPT-4o | 43.6% (24/55) | 16.7% (3/18) | 66.7% (18/27) | 45% (45/100) |

GPT4-V: Generative Pre-Training Transformer-4th series with Vision, LLaVA: Large Language-and Vision Assistant, GPT-4o: Generative Pre-Training Transformer-4th series omni, MRI: non-contrast magnetic resonance imaging, C+MRI: contrast enhanced magnetic resonance imaging, CT: non-contrast computed tomography, DSA: digital subtraction angiography.

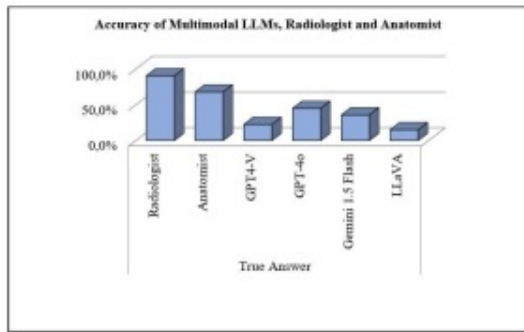


Figure 3.

Demonstration of accuracy of multimodal LLMs, radiologist and anatomist. LLMs: Large Language Models, GPT4-V: Generative Pre-Training Transformer-4th series with Vision, LLaVA: Large Language-and-Vision Assistant, GPT-4o: Generative Pre-Training Transformer-4th series omni.

Comparatively, the radiologist demonstrated significantly higher diagnostic accuracy than the anatomist ($p=0.008$). Both medical professionals outperformed the multimodal LLMs ($p<0.05$).

Among the multimodal LLMs, GPT-4o exhibited the highest rate of correct responses. Its performance significantly surpassed that of GPT4-V and LLaVA ($p<0.001$), while showing no significant difference compared to Gemini 1.5 Flash ($p=0.123$). Furthermore, the Gemini 1.5 Flash demonstrated a significant superiority over LLaVA and GPT4-V ($p<0.05$). GPT4-V correctly answered more questions than LLaVA, which was statistically significant ($p=0.016$) (Table II).

Table II. Comparison of diagnostic accuracy of multimodal LLMs, radiologist and anatomist with p-values obtained from McNemar’s Test

| | Radiolog ist | Anatomi st | GPT4- V | LLaVA | GPT- 4o | Gemini 1.5 Flash |
|---------------------|-----------------|---------------|------------|--------|------------|---------------------|
| Radiologi st | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Anatomist | <0.001 | - | <0.001 | <0.001 | 0.015 | 0.002 |
| GPT4-V | <0.001 | <0.001 | - | 0.016 | 0.001 | 0.004 |
| LLAVa | <0.001 | <0.001 | 0.016 | - | <0.001 | <0.001 |
| GPT-4o | <0.001 | 0.015 | 0.001 | <0.001 | - | 0.123 |
| Gemini 1.5 Flash | <0.001 | 0.002 | 0.004 | <0.001 | 0.123 | - |

Radiologists demonstrated the highest performance across all question types except for spatial anatomy questions. In spatial anatomy questions, anatomists exhibited the highest accuracy rate (88.9%) compared to radiologists (70.4%). Among the LLMs, GPT-4o

achieved the highest success rate (66.7%) in spatial anatomy questions.

Discussion and Conclusion

In our study, radiologists exhibited superior performance in answering visual neuroanatomy questions, significantly outperforming anatomists and multimodal LLMs ($p<0.001$). Anatomists showed better performance than multimodal LLMs ($p<0.05$). GPT-4o outperformed other multimodal LLMs ($p<0.05$), exception of Gemini 1.5 Flash ($p=0.123$). The superior performance of these two multimodal LLMs compared to GPT-4V and LLaVA may be attributed to their more recent training with larger and more advanced datasets. Although GPT-4V demonstrated the highest performance among the multimodal LLMs in our study, its accuracy of 45% indicates that these models currently lack sufficient proficiency in visual neuroanatomy. This underscores the need for further development and training of LLMs with specialized medical image datasets.

Notably, radiologists showed the highest performance in questions involving radiological evaluation, whereas anatomists provided more correct answers, particularly in spatial anatomy questions. The performance differences between radiologists and anatomists can be attributed to the fact that the majority of questions were related to sectional anatomy through radiological imaging methods. The higher performance of anatomists in spatial anatomy questions may be due to their exposure to a greater number of spatial and non-spatial anatomy questions during their training. This study suggests that anatomists should receive more training in sectional anatomy based on radiological imaging during their education.

There are studies in the literature evaluating the performance of large language models in anatomy questions. Bolgova et al. conducted a study assessing ChatGPT 3.5's performance in answering text-based multiple-choice questions (MCQs) across various anatomical regions¹⁹. Out of a total of 325 questions, ChatGPT 3.5 successfully answered 44.1% of them. Specifically focusing on neuroanatomy questions pertaining to the head and neck region, it achieved an approximate success rate of 48.8% out of 50 questions¹⁹. Ilgaz et al.'s study revealed that both ChatGPT 3.5 and Google Bard performed below 50% accuracy in answering text-based non-spatial anatomy questions. Furthermore, the study found no statistically significant difference in ChatGPT 3.5's performance between anatomy questions asked in Turkish and English¹².

Studies have highlighted the utility of LLMs in anatomy education. Lee indicated that integrating ChatGPT into anatomy education could improve

Language Models and Experts in Neuroanatomy

efficacy and students' engagement in the subject. However, concerns were raised regarding ChatGPT's tendency to generate hallucinations and provide inaccurate responses²⁰. Mogaliet al. showcased ChatGPT's potential as an online anatomy tutor²¹. Similarly, Totlis et al. demonstrated the effectiveness of GPT 4 in generating and addressing various types of anatomy-related questions for learning purposes²². The low performance of the multimodal language models (LLMs) in recognizing neuroanatomical regions in our study precludes their consideration as a reliable standalone source for visual neuroanatomy education.

Recent advancements in multimodal LLMs, driven by the development of visual evaluation of images that have led to the creation of models tailored to the healthcare domain, such as LLaVA and CLIP²³. However, most studies evaluating the performance of multimodal LLMs have primarily focused on X-rays²⁴. The inclusion of images from different radiological modalities in our study may pose a challenge for multimodal LLMs in providing accurate answers. It is necessary to conduct studies utilizing different radiological modalities in order to demonstrate the efficacy of multimodal LLMs in clinical settings.

Zhu et al. demonstrated that GPT-4V was able to accurately diagnose medical conditions with a 77% accuracy rate when given visual USMLE-style questions²⁵. However, when patient history was removed, the accuracy rate dropped to 19.54%. This suggests that the model relies heavily on patient history to make accurate diagnoses. Node et al. found that the model's accuracy varied depending on the type of question, with image-based questions being more challenging in answering questions from the otolaryngology board certification exam²⁶. The correct answer rate was 30.4% when only text was provided, but increased to 41.3% when images were also included²⁶.

Nakao et al. tested GPT4-V's ability to recognize images in the Japanese National Medical Licensing Examination¹⁶. The model was able to correctly answer 68% of image-based questions and 72% of text-based questions. It is noteworthy that there was no significant difference in the model's performance on image-based versus text-based questions. In contrast to Nakao et al.'s study, our study demonstrated that both GPT-4o (45.3%) and GPT4-V (22.6%) performed lower in visual neuroanatomy questions. We believe that the differences in clinical history and prompts may have caused these varying performances among studies. Overall, these studies suggest that multimodal LLMs like GPT4-V have the potential to be useful tools in radiology, but may require further development to reach their full potential in the future. Moreover, the Gemini 1.5 Flash demonstrated comparable performance to GPT

models, which may indicate the remarkable potential for further development in this field.

There are few studies comparing the diagnostic performance of GPT4-V and LLaVA in visual images, and these studies are primarily related to melanoma. Cirone et al. demonstrated that GPT4-V outperformed LLaVA in all evaluated aspects, achieving an overall accuracy of 85%, whereas LLaVA achieved 45%. GPT4-V consistently provided detailed descriptions of relevant features of melanoma¹⁴. Similarly, Akrouf et al. also found that GPT4-V performed better than LLaVA across all assessed features of melanoma²⁷. Our study is also consistent with these studies regarding GPT4-V has better performance than LLaVA regarding image interpretation.

Limitations

Although our study makes a significant contribution to the comparison between multimodal LLMs and medical professionals, it has some limitations. Firstly, the number of visual questions in the study is limited, which may not fully capture the complexity of neuroanatomy. A larger set of questions could provide a more accurate assessment of multimodal LLMs' competence. Secondly, the use of different modalities in the study provides heterogeneous information about multimodal LLMs' performance, but future studies should test the performance of multimodal LLMs separately for each radiological modality and visual anatomy question to gain a more nuanced understanding. Thirdly, the small sample size, consisting of only one radiologist and one anatomist, may limit the generalizability of the findings. Including a larger cohort with varying levels of experience could provide more comprehensive insights. Lastly, the choice of prompt using the role-play technique may have influenced multimodal LLMs' performance. Prompts made using zero-shot and few-shot techniques could provide more detailed information about multimodal LLMs' performance in future studies.

In conclusion, this study provides valuable insights into the comparative performance of multimodal LLMs and medical professionals in visual neuroanatomy assessment. While multimodal LLMs demonstrate potential, they are not yet capable of accurately identifying neuroanatomical regions. Further research and development are necessary to bridge the gap between the capabilities of LLMs and human expertise regarding neuroanatomical knowledge.

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

Ethics Committee Approval Information:

Since this study was conducted using publicly available internet data and the images did not contain patient information, the study did not require an ethics committee. The study was conducted in accordance with the Standards for Reporting Studies on Diagnostic Accuracy (STARD) and the Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM).

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: Y.C.G., M.Ü.; Data collection and processing: Y.C.G., M.Ü.; Analysis and interpretation of data: Y.C.G., M.Ü.; Writing of significant parts of the article: Y.C.G., M.Ü.;

Support and Acknowledgement Statement:

The authors used ChatGPT 4o (September 2024 Release; OpenAI; <https://chat.openai.com/>) to review the grammar and English translation. The content of the publication is the sole responsibility of the authors, who reviewed and edited it as they deemed necessary.

The authors would like to thank Juliette Hancox, Image Licensing Manager at Radiopaedia.org, for permission to use the images on the website.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- Clusmann J, Kolbinger FR, Muti HS, Carrero ZI, Eckardt JN, Laleh NG, Löffler CML, Schwarzkopf SC, Unger M, Veldhuizen GP, Wagner SJ, Kather JN (2023) The future landscape of large language models in medicine. *Commun Med (Lond)* 3:141. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00370-1>
- GPT-4 is OpenAI's most advanced system, producing safer and more useful responses. OpenAI. [https://openai.com/gpt-4/GPT-4V\(ision\)SystemCard](https://openai.com/gpt-4/GPT-4V(ision)SystemCard). OpenAI. Accessed Date Accessed
- Liu H, Li C, Wu Q, Lee YJ (2024) Visual instruction tuning. *Adv Neural Inf Process Syst* 36
- <https://deepmind.google/technologies/gemini/flash/>. Accessed Date Accessed
- <https://openai.com/index/hello-gpt-4o/>. Accessed Date Accessed
- Kuang Y-R, Zou M-X, Niu H-Q, Zheng B-Y, Zhang T-L, Zheng B-W (2023) ChatGPT encounters multiple opportunities and challenges in neurosurgery. *Int J Surg* 109:2886-2891. <https://doi.org/doi: 10.1097/JS9.0000000000000571>
- Gunes YC, Camur E, Cesur T (2024) Correspondence on 'Evaluation of ChatGPT in knowledge of newly evolving neurosurgery: middle meningeal artery embolization for subdural hematoma management' by Koester et al. *J Neurointerv Surg*
- Andykarayalar R, Surapaneni KM (2024) ChatGPT in Pediatrics: Unraveling Its Significance as a Clinical Decision Support Tool. *Indian Pediatr* 61:357-358
- Dinis-Oliveira RJ, Azevedo RM (2023) ChatGPT in forensic sciences: a new Pandora's box with advantages and challenges to pay attention. *Forensic Sci Res* 8:275-279. <https://doi.org/doi: 10.1093/fsr/owad039>
- Elkassam AA, Smith AD (2023) Potential use cases for ChatGPT in radiology reporting. *American Journal of Roentgenology* 221:373-376. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.29198>
- Ferreira AL, Chu B, Grant-Kels JM, Ogunleye T, Lipoff JB (2023) Evaluation of ChatGPT dermatology responses to common patient queries. *JMIR dermatol* 6:e49280. <https://doi.org/doi: 10.2196/49280>
- Ilgaz HB, Çelik Z (2023) The significance of artificial intelligence platforms in anatomy education: an experience with ChatGPT and google bard. *Cureus* 15:e45301. <https://doi.org/doi: 10.7759/cureus.45301>
- Langlie J, Kamrava B, Pasick LJ, Mei C, Hoffer ME (2024) Artificial intelligence and ChatGPT: An otolaryngology patient's ally or foe? *Am J Otolaryngol* 45:104220. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.amjoto.2024.104220>
- Cirone K, Akrouf M, Abid L, Oakley A (2024) Assessing the utility of multimodal large language models (GPT-4 vision and large language and vision assistant) in identifying melanoma across different skin tones. *JMIR dermatol* 7:e55508. <https://doi.org/doi: 10.2196/55508>
- Deng J, Heybati K, Shammas-Toma M (2024) When vision meets reality: Exploring the clinical applicability of GPT-4 with vision. *Clin Imaging* 108:110101. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.clinimag.2024.110101>
- Nakao T, Miki S, Nakamura Y, Kikuchi T, Nomura Y, Hanaoka S, Yoshikawa T, Abe O (2024) Capability of GPT-4V (ision) in the Japanese National Medical Licensing Examination: Evaluation Study. *JMIR Med Educ* 10:e54393. <https://doi.org/doi: 10.2196/54393>
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, De Vet HC (2015) STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology* 277:826-832. <https://doi.org/doi: 10.1136/bmj.h5527>
- Mongan J, Moy L, Kahn CE, Jr. (2020) Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): A Guide for Authors and Reviewers. *Radiol Artif Intell* 2:e200029. <https://doi.org/10.1148/ryai.2020200029>
- Bolgova O, Shypilova I, Sankova L, Mavrych V (2023) How Well Did ChatGPT Perform in Answering Questions on Different Topics in Gross Anatomy? *EJMED* 5:94-100. <https://doi.org/doi: 10.24018/ejmed.2023.5.6.1989>
- Lee H (2023) The rise of ChatGPT: Exploring its potential in medical education. *Anat Sci Educ*. <https://doi.org/doi: 10.1002/ase.2270>
- Mogali SR (2024) Initial impressions of ChatGPT for anatomy education. *Anat Sci Educ* 17:444-447. <https://doi.org/doi: 10.1002/ase.2261>
- Totlis T, Natsis K, Filos D, Ediaroglou V, Mantzou N, Duparc F, Piagkou M (2023) The potential role of ChatGPT and artificial intelligence in anatomy education: a conversation with ChatGPT. *Surg Radiol Anat* 45:1321-1329
- Li C, Wong C, Zhang S, Usuyama N, Liu H, Yang J, Naumann T, Poon H, Gao J (2024) Llava-med: Training a large language-and-vision assistant for biomedicine in one day. *Adv Neural Inf Process Syst* 36. <https://doi.org/doi: 10.48550/arXiv.2306.00890>
- Monajatipoor M, Rouhsedaghat M, Li LH, Jay Kuo C-C, Chien A, Chang K-W (2022) Berthop: An effective vision-and-language model for chest x-ray disease diagnosis. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*:725-734. <https://doi.org/doi: 10.48550/arXiv.2108.04938>
- Zhu L, Mou W, Lai Y, Chen J, Lin S, Xu L, Lin J, Guo Z, Yang T, Lin A (2024) Step into the era of large multimodal models: A pilot study on ChatGPT-4V (ision)'s ability to interpret radiological images. *Int J Surg*:10.1097. <https://doi.org/doi: 10.1097/JS9.0000000000001359>
- Noda M, Ueno T, Kosu R, Takaso Y, Shimada MD, Saito C, Sugimoto H, Fushiki H, Ito M, Nomura A (2024) Performance of GPT-4V in Answering the Japanese Otolaryngology Board Certification Examination Questions: Evaluation Study. *JMIR Med Educ* 10:e57054. <https://doi.org/doi: 10.2196/57054>
- Akrouf M, Cirone KD, Vender R (2024) Evaluation of Vision LLMs GTP-4V and LLaVA for the Recognition of Features Characteristic of Melanoma. *J Cutan Med Surg* 28:98-99. <https://doi.org/doi: 10.1177/12034754231220934>

CASE REPORT

Intramedullary Schwannomas: A Rare Case Report*

Ali İmran ÖZMARASALI¹, Pınar ESER², Mine ÖZŞEN³, Şeref DOĞAN²

¹ Bursa City Hospital, Department of Neurosurgery, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Bursa, Türkiye.

³ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

This case report aims to review a very rare case of intramedullary schwannoma with literature review. A 52-year-old male patient presented with complaints of difficulty walking and leg spasms. Radiological examinations revealed an intradural lesion at the C7-T3 level, and gross total resection was performed. No postoperative neurological deterioration was observed. The patient's preoperative ASIA and McCormick scores were recorded as C and 3, respectively; while they were recorded as 6th months and 1st year D, E and 2, 1 postoperatively, respectively. Histopathological examination reported schwannoma. Our patient has been under outpatient clinic follow-up for four years. Intramedullary schwannoma is a rare spinal cord tumor with 198 cases reported in the literature. The exact etiopathogenesis of this rare condition is still under debate. Due to the low recurrence rate, microsurgical gross total excision is the gold standard in the treatment of intramedullary schwannomas.

Keywords: Schwannoma. Intramedullary tumor. Spinal cord. Intradural tumor.

İntramedüller Schwannoma: Nadir Olgu Sunumu

ÖZET

Bu olgu sunumu, oldukça nadir görülen intramedüller yerleşimli schwannoma olgusunun literatür eşliğinde incelenmesini amaçlamaktadır. 52 yaşında erkek hasta, yürüme güçlüğü ve bacaklarda kasılma şikayetiyle başvurdu. Radyolojik incelemelerde C7-T3 seviyesinde intradural yerleşimli kitlesel lezyon saptanması üzerine gross total rezeksiyon yapıldı. Postoperatif nörolojik kötüleşme gözlenmedi. Hastanın ameliyat öncesi ASIA ve McCormick skorları sırasıyla C ve 3, ameliyat sonrası ise sırasıyla 6. ay ve 1. yılda D, E ve 2, 1 olarak kaydedildi. Histopatolojik inceleme, schwannoma olarak rapor edildi. Hastamız 4 yıldır poliklinik takibimizdedir. İntramedüller schwannoma, literatürde 198 vaka bildirilen nadir bir omurilik tümörüdür. Bu nadir durumun kesin etyopatogenezi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Düşük nüks oranı nedeniyle intramedüller schwannomaların tedavisinde altın standart mikrosürjikal gross total eksizyondur.

Anahtar Kelimeler: Schwannoma. İntramedüller tümör. Spinal kord. İntradural tümör.

Date Received: May 19, 2024

Date Accepted: October 30, 2024

* Presented as an poster presentation at the "Türk Nöroşirurji Derneği 35. Bilimsel Kongresi" (November 24, 2022, Antalya).

Dr. Ali İmran ÖZMARASALI
Bursa City Hospital,
Department of Neurosurgery,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0538 459 31 48
E-mail: aliimrn@hotmail.com

Authors' ORCID Information:

Ali İmran ÖZMARASALI: 0000-0002-7529-2808

Pınar ESER OCAK: 0000-0003-0132-9927

Mine ÖZŞEN: 0000-0002-5771-7649

Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-1994

Primary spinal cord tumors constitute approximately 15% of central nervous system tumors¹. Spinal tumors are categorized based on their location in three main groups: extradural, intradural extramedullary, and intramedullary. Schwannomas are primary nerve sheath tumors with intradural extramedullary localization. Intramedullary schwannomas (IMS) are extremely rare, with only 198 reported cases in the literature¹⁻⁶. Among these cases, 13 cases were reported with special pathological subtypes (intramedullary melanocytic schwannoma) and very rare localizations, including 6 cases at the cervicomedullary junction and 13 cases at the conus^{1,3,6-9}.

Our study aims to conduct a retrospective examination and compare our case with the existing literature on IMS. By collecting data, reviewing and analyzing the literature in the PubMed database, we aimed to examine a very rare case of intramedullary

schwannoma in the light of the literature. By doing so, we hope to shed more light on this uncommon condition and contribute to the collective knowledge in this area.

Case Report

A 52-year-old male patient presented to our outpatient clinic with complaints of difficulty in walking and spasms in the legs. Neurological examination revealed spastic paraparesis. The patient's ASIA score was classified as C, indicating motor incomplete impairment and the McCormick score indicated moderate disability^{10,11}. Radiological studies showed the presence of intramedullary lesions at the C7-T3 level; spinal magnetic resonance imaging (MRI) shows heterogeneous and hyperintense on T2-weighted images and hypointense on T1-weighted images, with heterogeneous contrast enhancement (Figure 1 A-E). The lesion was radiologically evaluated as intradural extramedullary. However, our intraoperative findings indicated that the tumor was not purely extramedullary. It was seen to be an intramedullary tumor with a subpial location originating from the T2 dorsal root with exophytic component. Intraoperative neuromonitoring (ION) was not used in the case. Microsurgical resection was performed on the patient, and as a result, the hemorrhagic, purple tumor tissue was dissected from the pial-medullary adhesions and the root from which it originated was cut macroscopic complete resection of the mass was achieved (Figure 2 A-C). Histopathological examination revealed a well-circumscribed tumoral lesion with regions of high and low cellularity, varying cellular densities, and randomly distributed cells with oval and spindle nuclei. S100 immunohistochemical staining was used to identify diffuse strong positivity in the immunohistochemical evaluation (Figure 3 A-C). The preoperative and postoperative ASIA scores remained at level C, and McCormick scores were 3. After a compatible rehabilitation process at the 6th month and 1st year follow-up, the patient's ASIA and McCormick scores became D and E, 2 and 1, respectively. No additional adjuvant treatment was administered to our patient. Our patient has been under outpatient clinic follow-up for four years.

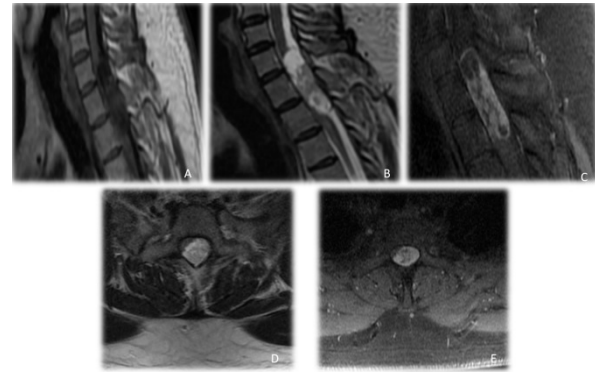


Figure 1.

Preoperative T1-weighted sagittal image (A), T2-weighted sagittal image (B), and T1-weighted contrast-enhanced sagittal image (C) of the patient; T2-weighted axial image (D) and T1-weighted contrast-enhanced axial image (E) at the cervicothoracic level. The lesion contains a cystic component, appears as an intradural, extramedullary mass pushing the cord laterally and stains heterogeneously in post-contrast images.

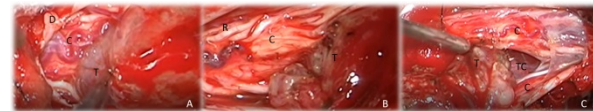


Figure 2.

Intraoperative microscopic images (A, B, C) are shown. We observed that the tumor, which was thought to be intradural extramedullary radiologically, showed subpial intramedullary invasion intraoperatively, originating from the left T2 dorsal root. After severing the dorsal root connection and opening the pial-medullary adhesions, macroscopic complete resection of the mass was achieved. D; Duramater, C; Cord, T; Tumor, R; Roots, TC; Tumoral Cavity

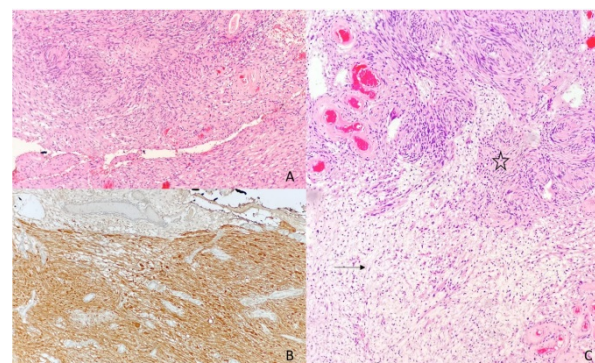


Figure 3.

Photomicrograph illustrating (A) tumor cells with narrow, spindle-shaped and wavy, monotonous appearance, without cytological atypia (Hematoxylin and eosin, x 100), (B) diffuse, strong S100 immunohistochemical staining (x100); and (C) typical of compact hypercellular Antoni A tissue (star), and hypocellular with Antoni B tissue (arrow) (Hematoxylin and eosin, x 100) seen.

Discussion and Conclusion

Intramedullary schwannoma is a rare spinal cord tumor, first described by Kernohan in 1931¹². Since its initial discovery, 199 cases, including ours, have been reported in the literature, highlighting its uncommon nature¹⁻⁶. The general characteristics of the last 6 publications in the literature are summarized in Table I. These cases show that IMS is more common in the cervical region and is lowest in the lumbar region. It is more common in males. The mean age of onset is 45.2 years. All cases underwent surgery.

Table I. General characteristics of the last 6 intramedullary schwannoma studies published between 2020 and 2024.

| Study | Patients (n) | Mean age (years) | M/F Ratio | Surgery (n) | Most Common lesion segments (n, %) |
|-------------------------|--------------|------------------|---------------|--------------------|--------------------------------------|
| Swiatek et al. (1) 2020 | 166 | 40.5 | 92/74 | N/A** | Cervical (92, 55) |
| Li et al. (2) 2024 | 11 | 48.7 | 4/7 | GTR (8) STR (3) | Servical (4, 36) Thoracic (4, 36) |
| McCann et al. (3) 2023 | 1 | 40 | 1/0 | GTR (1) | Thoracic (1, 100) |
| Hara et al. (4) 2023 | 11 | 50.2 | 7/4 | GTR (9) STR (2) | Servical (6, 54) |
| Adji et al. (5) 2024 | 1 | 43 | 0/1 | GTR (1) | Thoracic (1, 100) |
| Salamah et al. (6) 2024 | 8 | 42.2 | 7/1 | N/A** | Cervical (4, 50) Thoracic (4, 50) |
| Dogan et al.* | 1 | 52 | 1/0 | GTR (1) | Cervical (1, 100) |
| Total | 199 | 45.2 | 112/87 | 199 | Cervical (107, 53.7) |

* Current research to compare other studies. ** All cases underwent surgery, but the subtype was not specified. M: Male, F: Female, GTR: Gross total resection, STR: Subtotal resection, N/A: Not available

The exact etiopathogenesis of IMS remains unclear, and various theories are being discussed. Notably, Schwann cells are not typically found in the central nervous system, which adds to the mystery surrounding the intramedullary localization of this pathology. To date, no definitive explanation has been established for this unique occurrence. The literature focuses on five main etiopathogenesis^{2-6,13-17}:

- 1) Subpial dissemination
- 2) Schwann cells in the dorsal root entry zone
- 3) Medullary invasion via perivascular nerve plexus
- 4) Originating from pial mesodermal/neural crest cells
- 5) Chronic inflammation/trauma

The medullary location of the tumor could be explained by the subpial dissemination theory. The intramedullary tumor also did not have an extradural component and was notable for its subpial intramedullary location, confirming the subpial spread

theory described in the literature. To date, five cases using the terminology of subpial schwannoma have been reported in the literature¹³⁻¹⁷. The mechanism by which this pathology causes intramedullary spread is still debatable. The most accepted theory of subpial spread is intramedullary dissemination of Schwann cells through pial invasion from the critical area where the sheath on the dorsal root is lost¹³. Although it explains the cases of pial dissemination in the literature, it is insufficient to describe other cases. Other theories have suggested that the tumor origin may originate from different regions and therefore its invasion. However, these theories are also insufficient to determine the genetic and functional mechanism by which etiopathogenesis occurs¹³⁻¹⁷.

The recent IMS series reported by Li et al.², which included the largest case series in the literature (11 patients), discussed tumor location, radiological findings, and treatment strategies. All tumors were dorsal and even dorsolaterally located and had the characteristic of pushing the spinal cord to one side. In our case, the radiological features of the tumor were similar to other cases in the literature. Unilateral compression effect may be an important finding to suspect IMS. Another study in Japan by Hara et al.⁴ the results of a multicenter study conducted by and presenting 11 cases also yielded similar results. The study focused on GTR/STR (gross total resection/subtotal resection) and follow-up options in the case of medullary invasion and mentioned the effect of the region where the lesion originated on tumor spread. It was emphasized that STR option should be reviewed in cases where GTR is not possible in the presence of subpial spread and medullary invasion. Schwannomas have a good dissection plan and have low recurrence rates with GTR. In our case, since pial dissemination and medullary invasion were not in our preoperative surgical plan, difficulties were encountered in the resection of this tumor. In addition, since it was evaluated as extramedullary, preoperative ION was not used. If there is a preliminary diagnosis of schwannoma in this intradural tumor, it is useful to prepare for ION.

All these discussions do not change the treatment method of the disease, and the gold standard treatment is still surgical total excision. On the other hand, more comprehensive research and development of IMS classification and definitions in preoperative preparation, postoperative prognosis and follow-up continue to be needed. Larger case series and more comprehensive studies are needed to understand the pathophysiology better and optimize treatment strategies. Research studies are of great importance to uncover the mysteries surrounding IMS and provide better outcomes for patients diagnosed with this rare spinal cord tumor.

Ethics Committee Approval Information:

The study is a case report and does not require ethics committee approval. Written consent was obtained from the patient for the publication of the case report and accompanying images.

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: Ş.D.; Data collection and processing: A.İ.O., M.Ö.; Analysis and interpretation of data: A.İ.O., P.E.; Writing of significant parts of the article: Ş.D.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Swiatek VM, Stein KP, Cukaz HB, et al. Spinal intramedullary schwannomas-report of a case and extensive review of the literature. *Neurosurg Rev* 2021;44(4):1833-1852.
2. Li J, Song Z, Shang A. Clinical Features and Surgical Management of Intramedullary Schwannoma of the Spinal Cord. *World Neurosurg* 2024;185:e1280-e1286.
3. McCann MM, Hain JD. Intramedullary melanotic schwannoma: a rare presentation of a rare tumor. Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 2023;5(7):CASE22391.
4. Hara T, Mizuno M, Hida K, et al. Investigators of Intramedullary Spinal Cord Tumors in the Neurospinal Society of Japan. Intramedullary Schwannoma of the Spinal Cord: A Nationwide Analysis by the Neurospinal Society of Japan. *Neurospine* 2023;20(3):747-755.
5. Adji NK, Putri KYW, Indreswari L, Gunawan R, Nugraha MY. Multiple thoracic intramedullary schwannoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2024;116:109330.
6. Salamah HM, Eltokhy AG, Ezzat M, Alkheder A, Taha MM. Spinal intramedullary schwannoma: Report of two cases with review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2024;117:109479.
7. Tahta A, Cetinkal A, Cakir A, Sekerci Z. Intramedullary schwannoma of cervicomedullary junction: A case report. *Neurochirurgie* 2022;68(3):331-334.
8. Singh R, Chaturvedi S, Pant I, Singh G, Kumari R. Intramedullary schwannoma of conus medullaris: rare site for a common tumor with review of literature. *Spinal Cord Ser Cases* 2018; 6;4:99.
9. Cheng X, Liu J, Le J, Huang S, Chen H, You C. Invasive intramedullary melanotic schwannoma: case report and review of the literature. *Eur Spine J* 2018;27(Suppl 3):303-308.
10. McCormick PC, Stein BM. Intramedullary tumors in adults. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1(3):609-30.
11. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997;35(5):266-274.
12. Kernohan JW WH, Adson AW: Intramedullary tumors of the spinal cord. A review of fifty-one cases, with an attempt at histologic classification. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;25:679–701.
13. Decharin P, Suvithayasiri S, Nivatpumin P, Trathitephun W. Subpial Schwannoma of the Cervical Spinal Cord: A Case Report and Its Intraoperative Finding Supporting a Theory of the Pathogenesis of an Intramedullary Schwannoma. *Asian J Neurosurg* 2022;17(1):108-111.
14. Ozawa N, Tashiro T, Okamura T, Koyama K, Ohata K, Inoue Y. Subpial schwannoma of the cervical spinal cord mimicking an intramedullary tumor. *Radiat Med* 2006;24(10): 690–694.
15. Houkin K, Abe H, Iwasaki Y, Tsuru M, Miyasaka K. Spinal sub-pial schwannoma. Case report [in Japanese]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1983;23(05):370–374.
16. Kim SD, Nakagawa H, Mizuno J, Inoue T. Thoracic subpial intramedullary schwannoma involving a ventral nerve root: a case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2005;63(04): 389–393, discussion 393.
17. Suematsu Y, Tsuji O, Nagoshi N, et al. Concurrent dorsal subpial schwannoma and ventral meningioma arising at the same upper cervical level: a case report. *Spinal Cord Ser Cases* 2020;6(01):64.

CASE REPORT

The Role of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Galactosemia in Neonates

Salih Çağrı ÇAKIR¹, Cengiz Gökhan ORCAN², Bayram Ali DORUM³, Hilal ÖZKAN¹, Nilgün KÖKSAL¹, Sevil DORUM⁴, Şahin ERDÖL⁵

- ¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Neonatology, Bursa, Türkiye.
² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Division of Pediatric Radiology, Bursa, Türkiye.
³ Bursa City Hospital, Neonatology Department, Bursa, Türkiye.
⁴ Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Metabolism, Bursa, Türkiye.
⁵ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Metabolism, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Classic galactosemia, the most common form of galactosemia, is a disorder of galactose metabolism caused by the hereditary deficiency of the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) enzyme. Life-threatening toxic symptoms and brain edema occur during the neonatal period due to the accumulation of galactose and its metabolites in the tissues of patients without galactose restriction. Galactitol, a toxic substance that accumulates in the brain, is identified as abnormal peaks in Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). We have reported a 22-day-old galactosemic neonate diagnosed with a galactitol peak in brain MRS. Brain H-MRS is a valuable method for early diagnosis of galactosemia patients.

Keywords: Galactosemia. Proton magnetic resonance spectroscopy. Newborn.

Yenidoğanlarda Galaktozemi Tanısında Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinin Yeri

ÖZET

Klasik galaktozemi, galaktozeminin en sık görülen formu olup, galaktoz-1-fosfat uridil transferaz enziminin kalıtsal eksikliğinden kaynaklanan bir galaktoz metabolizması bozukluğudur. Galaktoz kısıtlaması olmayan hastaların dokularında galaktoz ve metabolitlerinin birikmesi nedeniyle yenidoğan döneminde yaşamı tehdit eden toksik semptomlar ve beyin ödemi ortaya çıkar. Beyinde biriken bu toksik maddelerden galaktitol, Manyetik Rezonans Spektroskopisi'nde (MRS) anormal pikler olarak tespit edilir. Beyin MRS'de galaktitol piki ile galaktozemi tanısı konulan 22 günlük bir yenidoğan olgusunu raporladık. Beyin MRS, galaktozemi hastalarının erken tanısı için değerli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Galaktozemi. Proton manyetik rezonans spektroskopisi. Yenidoğan.

Date Received: October 13, 2024

Date Accepted: November 18, 2024

Dr., Salih Çağrı ÇAKIR
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine,
Department of Child Health and Diseases,
Division of Neonatology, Bursa, Türkiye.
Phone: 0533 345 37 39
E-mail: salihcagri@uludag.edu.tr

Authors' ORCID Information:

Salih Çağrı ÇAKIR: 0000-0001-5761-4757
Cengiz Gökhan ORCAN: 0000-0003-2970-8021
Bayram Ali DORUM: 0000-0002-2823-8454
Hilal ÖZKAN: 0000-0001-5454-5119
Nilgün KÖKSAL: 0000-0002-6067-3886
Sevil YILDIZ: 0000-0001-6947-2573
Şahin Erdöl: 0000-0003-4402-9609

Galactosemia occurs due to the deficiency of one of the three enzymes involved in galactose metabolism: galactokinase, GALT, and uridine diphosphate galactose-4-epimerase. The most common and severe form is classical galactosemia, resulting from an autosomal recessive deficiency of the GALT enzyme¹. The frequency of classical galactosemia is reported to be between 1/23000-44000¹. Although the incidence in our country has been reported as 1 in 23775 live births, it is estimated to be more common in regions with a high rate of consanguineous marriage². A life-threatening clinical picture occurs during the neonatal period when a galactosemic infant is fed lactose-containing formula or breast milk. The accumulation

of galactitol in the tissues leads to brain edema and cataracts¹.

Methods used to diagnose classical galactosemia include measuring galactose and galactitol levels in urine, determining the increase in galactose-1-phosphate concentration in erythrocytes, and measuring GALT enzyme activity in erythrocytes¹. Additionally, brain MRS, which shows the accumulation of abnormal galactitol, has recently been used as a valuable method for diagnosing galactosemia^{3,4}. This article presents a galactosemic newborn infant diagnosed through MRS.

Case Report

A twenty-two-day-old female patient was admitted to the emergency department with complaints of drowsiness, poor nutrition, abdominal distention, and jaundice. She was born mature via cesarean section, with an Apgar score of 8-10. The patient's parents were third-degree relatives, and she had a sibling who died in the neonatal period. Physical examination revealed a weight of 3100 gr (10-50 p), a height of 50.5 cm (10-50 p), and a head circumference of 36 cm (10 p). Her general condition was poor, with decreased newborn reflexes and acid and hepatosplenomegaly present in the abdomen. The anterior fontanelle was tense and bulging. The onset of cataracts was seen on the eye examination. Metabolic acidosis, deterioration in liver function tests, direct hyperbilirubinemia, anemia, and thrombocytopenia were observed, while blood glucose and ammonia levels remained normal. Her brain MR imaging and MRS studies were performed after her metabolic tests were taken. MR examinations were performed using a 3-T MRI device "Achieva; Philips Healthcare, Best, The Netherlands" with a 32-channel head coil.

A single voxel (voxel size: 17X17X17 mm) proton MR spectroscopy (PRESS) was performed from the left centrum semiovale at short and intermediate echo times (TE, 35 and 144 ms). At MRS results, the spectrum taken at the short TE value displayed abnormal, very prominent doublet peaks in the region of 3.6-3.8 ppm (Figure 1). These signals, concerning the baseline, were reversed in the second spectrum with medium TE value (Figure 1). This appearance is characteristic of carbohydrate signals and is indicative of galactitol accumulation.

A lactose-free diet was given to the patient with the diagnosis of galactosemia. The patient's metabolic tests were also found to be consistent with galactosemia. The positive reductant (+++) in urine, high galactose excretion in urine sugar chromatography, and high galactose 1-Phosphate level were detected.

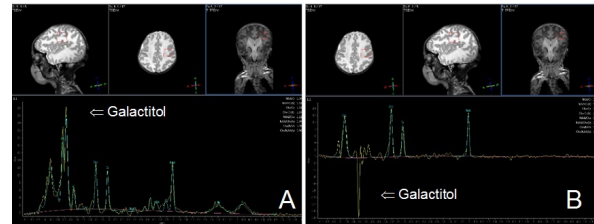


Figure 1.

Single-voxel MR spectroscopy images obtained from the left centrum semiovale in short TE (A) and intermediate TE (B) values. Abnormal doublet peaks (galactitol) arising in the region of 3.6- 3.8 ppm in the spectrum obtained by short TE. In the spectrum obtained with the intermediate TE galactitol peak is reversed (indicated by arrow).

Clinical findings, liver functions, hematological examinations, and acidosis were resolved during the patient's follow-up. A homozygous F294Y mutation was identified in the genetic test, confirming the diagnosis of galactosemia (HGMD No: CM 990667). In the follow-up MRS of the patient 4 months later, the galactitol peak was significantly regressed (Figure 2).

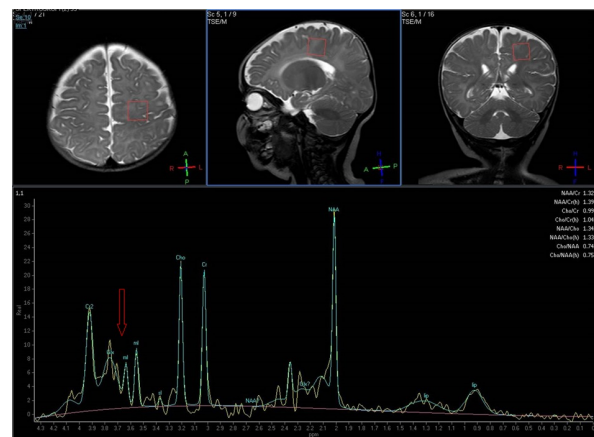


Figure 2.

In the single voxel MR spectroscopy images after treatment, the amplitude of the abnormal galactitol doublet, which appeared in the range of 3.6- 3.8 ppm in the spectrum obtained with short TE time, decreased markedly (indicated by arrow).

Discussion and Conclusion

There may be untreated galactosemic infants with galactose toxicity and brain edema who require neonatal intensive care. This severe clinical presentation is not specific to any one disease but is a confusing condition requiring many differential diagnoses. Specific tests used to diagnose classical galactosemia include the measurement of galactose and galactitol in urine, determination of elevated galactose 1-phosphate concentration in erythrocytes,

Magnetic Resonance Spectroscopy in Galactosemia

and the measurement of GALT enzyme activity in erythrocytes which is the gold standard method for diagnosis¹. In addition, MRS, which enables the display of galactitol peak in the brain, can also be used as a rapid diagnostic method.

Galactose-1P and galactitol are thought to be the metabolites responsible for pathogenesis affecting the liver, kidney, lens, and brain⁵. Accumulation of galactitol in the brain because of galactosemia has also been demonstrated by autopsy⁶.

A few cases have been reported in the literature that have been diagnosed with galactosemia by demonstrating specific galactitol accumulation through MRS^{3,4,7-10}. In the brain MRS of galactosemic newborns reported by these investigations, galactitol peak was found in the brain between 3.67-3.74 ppm^{3,4,7-10}. It was also observed that the abnormal carbohydrate peak disappeared in MRS after treatment⁸.

In our patient's MRS examination, very prominent doublet peaks were also found in the region of 3.6-3.8 ppm, abnormally in the spectrum obtained at short TE, consistent with the literature data. In the spectrum obtained at the intermediate TE value, this doublet peak was observed to be reversed relative to the baseline. No significant abnormality was found in the proportion of basal brain metabolites. In the literature, the presence of unusual peaks in the 3.7 ppm region due to the accumulation of carbohydrates in the MR spectroscopy of patients with carbohydrate metabolism disorder (glucose in diabetes mellitus, galactitol in galactosemia, arabitol and ribitol in polyol metabolism disorder) was reported⁸. In vitro MRS studies have been used to distinguish them⁷. Based on these studies, the detected peak in MRS was considered to be due to the accumulation of galactitol when evaluated together with the patient's clinic. These studies did not include the intermediate TE value data. The patient's symptoms improved with diet, and the diagnosis of galactosemia was confirmed through genetic testing.

Galactitol peaks were not detected in the MRS examinations performed during adulthood in patients who had received treatment for galactosemia. Therefore, MRS is only beneficial for patients with untreated galactosemia^{7,10}.

Brain MRS is a valuable method for early diagnosis of patients with galactosemia. The brain MRS method applied to newborn infants exhibiting acute central nervous system manifestations may complement cranial imaging, especially in diagnosing metabolic diseases. The peaks detected in the brain MRS of

these patients, which are not normally seen, should be examined in detail. Brain MRS can be used as a useful method for assessing the treatment response of galactosemia patients in the newborn period and follow-up.

Ethics Committee Approval Information:

No personal data was shared in our case presentation and no Ethics committee approval was sought.

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: S.C.C., C.G.O., B.A.D., H.Ö., N.K., S.Y., Ş.E.; Data collection and processing: S.C.C., C.G.O., B.A.D., H.Ö., N.K., S.Y., Ş.E.; Analysis and interpretation of data: S.C.C., C.G.O., B.A.D., H.Ö., N.K., S.Y., Ş.E.; Writing of significant parts of the article: S.C.C., C.G.O., B.A.D., S.Y.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis.* 2006; 29 (4): 516–525.
2. Çelik M, Akdeniz O, Ozbek MN, Kirbiyik O. Neonatal classic galactosemia—diagnosis, clinical profile and molecular characteristics in unscreened Turkish population. *J Trop Pediatr.* 2022; 68(6): 1–8.
3. Rossi-Espagnet MC, Sudhakar S, Fontana E, et al. Neuroradiologic Phenotyping of Galactosemia: From the Neonatal Form to the Chronic Stage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42 (3): 590-596.
4. Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, Unalp A, Kurul S. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2010; 74 (3): 161–171.
5. Berry GT, Walter JH, Fridovich-Keil JL. Disorders of galactose metabolism. Saudubray JM, Baumgartner MR, Garcia-Cazorla A, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis And Treatment.* (7th ed). e-Book: Springer; 2022.p.315-325.
6. Quan-Ma R, Wells HJ, Wells WW, Sherman FE, Egan TJ. Galactitol in the tissues of a galactosemic child. *Am J Dis Child.* 1966; 112 (5): 477-478.
7. Berry GT, Hunter JV, Wang Z, et al. In vivo evidence of brain galactitol accumulation in an infant with galactosemia and encephalopathy. *J Pediatr.* 2001; 138 (2): 260–262.
8. Otaduy MCG, Leite CC, Lacerda MTC, et al. Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27 (1): 204–207.
9. Martinelli D, Bernardi B, Napolitano A, Colafati GS, Dionisi-Vici C. Teaching NeuroImages: Galactitol peak and fatal cerebral edema in classic galactosemia: too much sugar in the brain. *Neurology.* 2016; 86 (3): e32–e33.
10. Wang ZJ, Berry GT, Dreha SF, Zhao H, Segal S, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in galactosemia. *Ann Neurol.* 2001; 50 (2): 266–269.

DERLEME

Göz İçi Lens Materyallerin Oftalmoloji Alanında Yolculuğu ve Modern Cerrahideki Yeri

Murat ERDAĞ¹, Mehmet ÇITIRIK²

¹ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

ÖZET

Katarakt, önlenilebilir önemli bir sağlık sorunudur. Katarakt cerrahisinde kullanılan göz içi lensler (GİL'ler), cerrahi sonrası görme kalitesini artırmak için önemli bir role sahiptir. Katarakt cerrahisi sırasında göz içine konulan lensler (GİL) çeşitli materyallerden yapılmaktadır. Başlangıçta polimetilmetakrilat (PMMA) malzemesinden yapılan GİL'ler, zamanla silikon ve akrilik gibi daha gelişmiş materyallerle yer değiştirmiştir. GİL'ler, biyouyumluluk, optik performans ve hasta konforu açısından sürekli olarak geliştirilmektedir. Ayrıca, multifokal, akomodatif ve ayarlanabilir lensler gibi yeni teknolojilerle, farklı mesafelerde net görme sağlanması hedeflenmektedir. Bu makalede, GİL'lerin gelişimi, mevcut durumu, kullanılan materyallerin özellikleri ve bu lenslerin sınıflandırılması üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi uygulama. Göz içi lens. Lens materyalleri. Lens teknolojisi. Oftalmoloji.

The Journey of Intraocular Lens Materials in Ophthalmology and Their Place in Modern Surgery

ABSTRACT

Cataracts are preventable and important health problems. Intraocular lenses (IOLs) used in cataract surgery play an important role in improving vision quality after surgery. Lenses (IOLs) placed in the eye during cataract surgery are made of various materials. Initially made of polymethylmethacrylate (PMMA), IOLs have been replaced with more advanced materials such as silicone and acrylic over time. IOLs are constantly improving in terms of biocompatibility, optical performance, and patient comfort. In addition, new technologies, such as multifocal, accommodative, and adjustable lenses, aim to provide clear vision at different distances. This article focuses on the development of IOLs, their current status, properties of the materials used, and classification of these lenses.

Keywords: Surgical application. Intraocular lens. Lens materials. Lens technology. Ophthalmology.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre katarakt doğu Akdeniz bölgesindeki körlüklerin %51'inden sorumludur.¹ Kataraktın tek tedavisi cerrahidir. Görme keskinliğinin mükemmel yakın olması için cerrahi sırasında göz içine lensler (GİL) konulmakta ve yılda yaklaşık 15,2 milyon civarında göze uygulanmaktadır.² Göz içine konulması planlanan GİL'ler günümüze kadar gelen süreçte değişikliklere uğramıştır. GİL'ler için yakın, orta ve uzak mesafeler

üzerine durulsa da yapımda kullanılan materyaller ve özellikleri de önem taşımaktadır. Harold Ridley, İkinci Dünya Savaşı'nda pilotların gözlerine saplanan polimetilmetakrilat (PMMA) camlarının reaksiyon oluşturmadığını fark ederek, 1949'da bu malzemeyi ilk göz içi lens (GİL) olarak uygulamıştır.^{3,4}

GİL'lerin PMMA olması korneal kesilerin büyük olmasına hem hastanın korneal kesi yerinde komplikasyonlara hem de cerrahi süresinin uzamasına ve cerrahi konforun azalmasına sebep olmaktadır.⁵ Bu durumun çözümü için katlanabilir GİL implantasyonu yapılmıştır.⁶ Silikon materyalden üretilen katlanabilir GİL'ler sonrasında yerini akrilik malzemeye bırakmıştır.

Zaman içinde daha iyiye ulaşma arzusu GİL materyallerini ve tekniklerin sürekli güncellenmesini sağlamaktadır.⁷ Monofokal, tek parçalı lenslerden; çok odaklı, üç parçalı lenslerin yapımina, bunlarla birlikte refraktif, indeks, su affinitesi gibi özellikler üzerinde de durmamızı sağlamıştır.

Geliş Tarihi: 12.Ağustos.2024

Kabul Tarihi: 17.Aralık.2024

Dr. Murat ERDAĞ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
Tel: +90 224 233 35 55
E-posta: mderdag@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Murat ERDAĞ: 0000-0001-8857-994X

Mehmet ÇITIRIK: 0000-0002-0558-5576

Bu yazımızda GİL'lerin yapısında kullanılan materyaller, özellikleri ve sınıflandırması hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

1. Göz İçi Lenslerin Özellikleri

İdeal bir GİL; biyoyumlu olmalı, doku reaksiyonuna neden olmamalı, kararlı ve inert olmalı, insan ömrü boyunca bozulmamalı ve ayrışmamalıdır. Mükemmel görüş sağlamak için; dansite, refraktif indeks ve optik geçirgenliği üst düzeyde olmalıdır. Göz içine sorunsuz bir şekilde konulmalı ve ek bir kırma kusuru oluşturmamalıdır.⁸

Biyoyumluluk: GİL biyoyumluluğu, kapsüler kese ve üveal biyoyumluluk olarak değerlendirilebilir. Biyoyumlu bir GİL'in yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayıp, kapsüler kese ile iyi uyum sağlaması beklenir. Biyoyumlulukta üç aşama vardır; kimyasal kompozisyon, kimyasal modifikasyon ve yüzey modifikasyonu.

GİL yapısında kullanılan materyallerin değiştirilmesi veya uygun biyoyumlu monomerlerin üretim sürecine dahil edilmesi ile *kimyasal kompozisyon* oluşturulur. Polimer yüzeylerine, plazma teknolojisi yardımıyla, reaktif gruplar eklenerek yüzey aktif hale getirildikten sonra, gamma veya elektron ışını radyasyonu ile polimerizasyon indüklenir. Böylelikle *kimyasal modifikasyon* sağlanabilir. GİL yüzeylerine hidrofilik polimer çözeltileri uygulanarak kornea endoteline zarar verme eğilimi azaltılabilir. Ayrıca heparin kaplamaları, yüzeyleri biyofonksiyonel özellikler kazandırarak kanla temas eden yüzeylerin biyoyumluluğunu artırabilir. *Yüzey modifikasyonu* bu şekilde temin edilebilir.^{8,9}

Kaplamalar: GİL implantasyonu ve ameliyatı sonrası olumsuz etkileri önlemek ve ışık filtrasyonu için de materyaller geliştirilmektedir.^{10,11} Yanı sıra, biyoyumluluğu arttırmak için lens yüzeylerinde inflamasyonu engellemek, endoftalmi riskini azaltmak veya arka kapsül kesafeti (AKK) oluşumunu engellemek için modifikasyonlar yapılmaktadır. Heparin ile modifiye edilmiş lensler üveal biyoyumluluğu artırırken, plazma yüzey modifikasyonları, silikon lenslerin protein ve silikon yağlarına karşı itici özellikler kazanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, ilaç taşıyan kaplamalar, lens epitel hücrelerinin büyümesini ve göçünü sınırlayarak, AKK oluşumunu azaltma yönünde etkili bir strateji sunmaktadır. İlaç taşıyan bu yüzeyler hücre ölümü sağlayan ajanlar içerir ve bunlar GİL yüzeyine yavaş salınımlı olarak uygulanır. Fotodinamik kaplama modifikasyonları ise, ışık etkisiyle reaktif oksijen türleri üretir, böylece ışık altında lens epitel hücrelerinin ölümünü sağlayarak AKK'yı kontrol eder. Ayrıca, AKK ve enfeksiyonları önlemeye yönelik antibakteriyel yüzey modifikasyonları da geliştirilmiştir; bu yöntemler, bakterilerin lens

yüzeyine yapışmasını ve biyofilm oluşumunu engeller.¹² Hidrofilik/hidrofobik yüzey modifikasyonu da yapılarak her iki lens çeşidinin özelliklerinden tek GİL üzerinden yararlanma çalışmaları da mevcuttur.¹³

Modulasyon Transfer Fonksiyonu (MTF), bir lensin belirli bir çözünürlükteki kontrastı ne kadar iyi aktarabildiğini gösterir. Yani, bir lensin nesnedeki detayları ne kadar net ve kontrastlı bir şekilde aktarabildiğini ifade eder. Bir lens yüksek MTF değerine sahipse, bu lens nesnedeki ince detayları yüksek kontrastla aktarabilir. Örneğin, bir yazıyı okurken harflerin kenarları net ve keskin görünür. Bir lens düşük MTF değerine sahipse, aynı yazı bulanık ve kenarları belirsiz görünebilir. Harfler arasındaki kontrast azalır ve yazı zor okunur hale gelir. Düşük frekans varsa yani çizgiler geniş aralıklıysa, lens bu çizgileri yüksek kontrastla aktarabilir ve MTF değeri yüksek olur. Eğer çizgiler dar aralıklıysa (yüksek frekans), lens bu ince detayları aynı kontrastla aktarmakta zorlanabilir ve MTF değeri düşer. Bir lens, geniş aralıklı çizgiler gibi düşük frekanslı detayları yüksek kontrastla aktarabildiğinde, MTF değeri yüksek olur. Bu, lensin düşük frekanslardaki kontrast aktarımının güçlü olduğunu gösterir. Öte yandan, çizgiler dar aralıklı ve yüksek frekanslı olduğunda, lensin bu ince detayları aynı kontrast düzeyinde aktarma kapasitesi azalır, dolayısıyla MTF değeri düşer. Bu durum, lensin yüksek frekanslı detayları iletimindeki kontrast kaybını ifade eder

Kontrast duyarlılık; Görme performansının önemli bir bileşenidir ve günlük yaşamda, özellikle düşük ışık koşullarında veya düşük kontrastlı ortamlarda, sağlıklı bir görme yeteneği için hayati bir rol oynar. Yüksek kontrast, iki alan arasında büyük bir fark olduğu anlamına gelirken, düşük kontrast daha küçük farklara işaret eder. Gözün ne kadar iyi görebildiği ve farklı gri tonlarını (veya diğer renk tonlarını) ne kadar iyi algılayabildiğini şöyle ifade edebiliriz; sisli bir havada beyaz bir arabanın gri bir arka plana karşı ayırt edilmesi, yüksek kontrast duyarlılığı gerektirir. Özellikle çok odaklı lens implantasyonlarında lens üzerinde farklı dioptriler bulunduğundan oluşan görüntülerden birinin diğerine göre daha bulanık olmasına ve kontrast duyarlılıkta düşüşe sebep olacaktır.

Abbe sayısı; Bir lensin kromatik dağılımını (renk sapmalarını) gösterir. Yüksek Abbe sayısına sahip lensler, renk sapmalarını daha az yapar ve bu nedenle optik performansları daha iyidir. Düşük kromatik dağılım, daha az renk sapması ve daha yüksek optik performans demektir. Örneğin, yüksek Abbe sayısına sahip bir lensle bakıldığında, renkler birbirine karışmadan net ve doğru görünür. Refraktif indeks artıkça Abbe sayısının azaldığı unutulmamalıdır.

MTF, bir lensin detayları ve kontrastı ne kadar iyi aktarabildiğini gösterir. Yüksek MTF ve Abbe sayısına sahip lensler, yüksek optik performans sunar,

Göz İçi Lens Materyalleri

böylece daha net ve doğru görüntüler elde edilir. Bu, hem günlük kullanımda hem de tıbbi uygulamalarda daha iyi görsel sonuçlar sağlar.¹⁴

Refraktif indeks; Işığın bir ortamda nasıl davranacağını belirleyen temel bir özelliktir. Bu özellik, optik cihazların tasarımında ve ışığın yönlendirilmesinde hayati bir rol oynar. Farklı malzemeler, farklı refraktif indekslere sahip oldukları için, bu indeksi bilmek, ışığın bir ortamdan diğerine geçişinde meydana gelen kırılmaları anlamamıza yardımcı olur. Bir ışık dalgasının bir ortamdan başka bir ortama geçerken hızındaki değişim oranını, ışığın bir ortamda ne kadar yavaşladığını gösterir. Yani bir maddenin kırılma indisi (refraktif indeks), ışığın o madde içindeki hızının, vakumdaki (boşluktaki) hızına oranını belirtir. Havanın refraktif indeksi 1,009 iken , kornea, aköz humor, lens ve vitreusun refraktif indeksleri sırasıyla 1.37, 1.33, 1.39 ve 1.33'tür.

Sferik ve Asferik: Korneanın merkezde kavisli kenarlarda daha düz olması (prolate) pozitif aberasyona (optik saptama) neden olmaktadır. Prolate korneanın avantajı, genellikle daha az aberasyon neden olmasıdır. GİL'ler tasarlandıklarında sferik ve asferik olarak düzenlenmesinin amacı bu aberasyonları dengelemektir. Burada retinaya düşecek görüntünün kalitesinin en iyi seviyeye ulaştırmaktır. Sferisite, bir yüzeyin küresel olmasını ifade ederken, asferisite, yüzeyin küresel olmayan, yani farklı bölgelerde farklı eğriliklere sahip olmasını ifade eder. Sferik yüzeyler gözlük camları gibi optik sistemlerde kullanılır, ancak kenar sapmalarına neden olabilir. Asferik yüzeyler ise bu sapmaları azaltarak daha net ve keskin görüntüler sağlamayı hedeflemektedir.

Sferik GİL'ler düzgün bir eğrilığe sahiptir, bu da onları üretmeyi daha basit hale getirir ve miyopi veya hipermetropi gibi temel refraktif hataları öngörülebilir şekilde düzeltir. Genel olarak, sferik GİL'ler daha basit tasarımları ve üretim süreçleri nedeniyle asferik GİL'lerden daha ucuzdur. Bu GİL'ler birçok hasta için etkilidir ve çok çeşitli koşullarda tatmin edici görme düzeltmesi sağlar.

Asferik GİL'ler, gözün doğal lens eğriliğinden kaynaklanabilen küresel sapmayı önlemek için tasarlanmıştır. Bu, özellikle düşük ışık koşullarında gelişmiş görüntü kalitesi, daha iyi kontrast hassasiyeti ve azaltılmış hale ve parlama ile sonuçlanır. Asferik tasarım, daha iyi keskinlik ve görüş netliği elde etmeye yardımcı olur. Bu, özellikle gece araba kullanma veya okuma gibi aktiviteler için yüksek kaliteli görüşe ihtiyaç duyan hastalar için faydalıdır. Asferik GİL'ler çeşitli aydınlatma koşullarında daha iyi performans sağlayabilir, gece görüşüyle ilgili sorunları azaltmaya ve genel görsel konforu iyileştirmeye yardımcı olabilir. Doğal lensin ışığı daha etkili bir şekilde odaklama yeteneğini taklit etmeyi amaçlayan tasarımları nedeniyle genellikle sferik GİL'lere kıyasla daha pahalı olmakla birlikte daha iyi

optik performans sunarlar. Ancak görme keskinliği açısından iki lens arasında klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı da belirtilmektedir.¹⁵

2. GİL sınıflandırılması

GİL'ler materyal olarak katlanabilir ve katlanamayanlar olarak ikiye ayrılırlar (Tablo I). Yapısal olarak da tek parçalı, üç parçalı ve özel tasarlanan (open bag, fluid filled ve modular) GİL'ler mevcuttur. PMMA lensler katlanamaz iken diğer lens materyalleri katlanabilmektedir. Burda bahsedilen materyallerde GİL'in optik kısmı kastedilmektedir. GİL'lerin haptik kısımlarındaki materyaller eğer monoblok ise optik materyali aynı iken, üç parçalı ise haptiklerin yapısı; PMMA, prolen, poliviniliden florid (PVDF) ve polieter sülfon (PES)'den oluşabilmektedir.

Tablo I. Yaygın kullanılan lens materyallerinin özellikleri

| Özellik | Polimetilmetakrilat (PMMA) | Silikon (PMDS) | Akrilik Hidrofilik | Akrilik Hidrofobik |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| Materyal | Polimetilmetakrilat | Polidimetilsiloksan | Akrilik | Akrilik |
| Su içeriği | Düşük (0.4-0.8 %) | Düşük (0.38 %) | Yüksek 18-88% | Düşük (<4%) |
| Esneklik | Düşük | Yüksek | Orta-Yüksek | Orta |
| İmplantasyon Yöntemi | Manuel | Katlanabilir | Katlanabilir | Katlanabilir |
| Görsel Kalite | İyi | İyi | Çok İyi | Çok İyi |
| Bio-uyumluluk | AKK riski, | Lens yüzeyinde fibrotik rxn | AKK riski | Aköz flare |
| Refraktif İndeksi | 1.49 | 1.43 | 1.40-1.43 | 1.47-1.56 |
| Glistening Riski | Yok | Yok | Yüksek | Düşük |
| Abbe Numarası | 58 | 42 | 58 | 37-55 |

2.1. Poli Metil Metakrilat (PMMA)

Bu lens türü isminden anlaşılacağı gibi polimetil metakrilat malzemesinden yapılmıştır. Hidrofobik yapıdadır, sert ve katlanamaz. PMMA GİL'ler, monoblok veya sonradan eklenmiş haptik seçenekleriyle mevcuttur. Refraktif indeksi 1,49-1,50'dir. Glistening fenomeni bu lens çeşidinde hemen hemen hiç izlenmez.¹⁶ İlk kullanılan lens türüdür. Optik genişliği genellikle 5-7 mm aralığındadır. Su içeriği %0,4-0,8 aralığındadır. İlerleyen yıllarda PMMA lens üzerinde kar tanesi opasifikasyonu gözlenebilir. Silikon lensler ile karşılaştırıldığında AKK riski fazladır. Günümüzde kullanımı azalmıştır, skleral fiksasyon lensi olarak ya da sulkus implantasyonu için daha çok kullanılmaktadır.

Sekonder sulkus fiksasyonu için, 13.5-14 mm çapındaki lensler kullanılmaktadır.

2.2. Silikon Lensler

Katlanabilir GİL çeşitlerinden biri polidimetilsiloksandan (PDMS) yapılmıştır. Silikon, siloksan denilen silokon-oksijen gruplarından oluşan bir sentetik polimerdir. İyi optik berraklığa sahiptirler ancak zamanla renk değişimi gösterebilirler. Göz içine implantasyon esnasında hızlı açılırlar, bu nedenle dikkatli olunmalıdır.¹⁷ Bu lensler, düz ayaklı ve modifiye C ayaklı olarak iki çeşit ayak şekline sahiptir. Özel bir tek kullanımlık kartuş ve viskoelastik madde içeren enjektör mekanizması ile bu GİL implante edilmektedir. Polipropilen, poliimid veya PMMA ayaklı olabilen modifiye C ayaklı silikon lensler, enjektör yardımıyla katlanarak implante edilebilir. Fakat, katlama sırasında haptiklerin deformasyon veya kırılma riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Silikon GİL'ler, PMMA'dan daha düşük olan 1,40–1,46 refraktif indekse sahiptir.¹⁶ Silikon Lensler, daha düşük kırılma indeksleri nedeniyle aynı optik güce ulaşmak için daha kalındır. Silikon ayrıca esnektir ve bu da katlanabilir tasarımlara olanak tanır, ancak bu esneklik PMMA ile aynı düzeltme gücüne ulaşmak için daha fazla kalınlığa olan ihtiyacı telafi etmez. Silikon lenslerin karbazol ile greftlenmesi refraktif indeksini arttırabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur.¹⁸ Yine silikon GİL'lerin göz içine implantasyonu esnasında çabuk açıldığından kapsüller keseye zarar verebileceği de akılda bulundurulmalıdır.⁵

Silikon lenslerin arka yüzeyi, intravitreal gazlarla temas ettiğinde opaklaşabilir. Bu nedenle, vitrektomi ameliyatlarında veya vitrektomi geçirme ihtimali olan hastalar için uygun değildir. Bu lensler, uzun süreli ve daha yoğun inflamatuvar değişikliklere yol açtığından, ön kamara reaksiyonu (hücre ve flare), arka kapsül opasifikasyonu, kapsül kontraksiyonu ve kronik üveit daha sık görülür. Bu yüzden, üveit gibi kan aköz bariyeri hasarı olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.¹⁷

2.3. Akrilik Lensler

GİL'ler başlangıçta sert malzemelerden yapılırken, ticari olarak satılan GİL'ler çoğunlukla katlanabilir farklı türde akriliklerden oluşmaktadır.¹⁹ Günümüzde en çok kullanılan GİL materyali Akrilik'tir.²⁰ Biyouyumluluğu mükemmel yakındır. Hem katlanabilir hem de PMMA lenslerin tüm özelliklerine sahip olan bu lensler, silikon lenslerin yol açtığı birçok sorunu oluşturmaz. PMDS materyalli lensler ile karşılaştırıldıklarında, cerrahi esnasında göz içinde açılma süresi daha yavaştır. Etil metakrilat (EMA), metil akrilat, metil metakrilat (MMA), ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) materyallerinden

oluşurlar.¹² Hidrofobik ve hidrofilik olarak kopolimerdeki HEMA içeriğine göre ayrılırlar. Bu durum sıcaklık ile de ilişkilidir.²¹

2.3.1. Hidrofilik Akrilik Göziçi Lensler

Hidrofilik GİL'ler küçük insizyonlu katarakt cerrahisi için idealdir. Su içeriği genellikle %15-38 arasında değişmektedir. Refraktif indeksi, genellikle 1,42 ila 1,48 arasındadır. Bu lensler katlanabilir, bu da küçük kesi cerrahisine olanak tanır. Hidrofilik GİL'ler az miktarda su emer, bu da onları esnek ve takılması daha kolay hale getirir. İyi optik berraklık ve kontrast hassasiyeti sağlar. Genellikle implantasyon kolaylığı için önceden yüklenmiş enjektör sistemlerinde kullanılır. Biyolojik dokularla iyi uyumluluk gösterirler ve yüzeyde iltihabi hücrelerin birikmesine daha az eğilimlidirler, Hücre göçü ve lens epitel hücrelerinin proliferasyonu için hidrofilik yüzey uygun bir ortam sunduğundan, arka kapsül opaklaşması PMMA'ya göre az iken, hidrofobik lenslere göre daha fazla görülür.^{9,22,23}

Bazı hidrofilik akrilik lensler, daha yeni malzemelere kıyasla daha az optimum bir kenar tasarımına sahip olabilir ve bu da düşük ışık koşullarında artan parlama veya hale etkilerine yol açabilir. Genel olarak, hidrofilik akrilik GİL'ler geleneksel PMMA lenslerden daha pahalıdır. Daha az yaygın olsa da, malzemenin esnekliği nedeniyle lens stabilitesi veya merkezlemesiyle ilgili sorunlar olabilir ve bu da uygun yerleştirmeyi sağlamak için dikkatli cerrahi teknik gerektirebilir. Yüksek su içeriği, GİL'in şekil tasarımını sınırlayabilir ve bu da belirli hasta ihtiyaçları için seçenekleri sınırlayabilir. Ayrıca GİL'in gözeneklerinde kalsiyum gibi elektrolitlerin birikmesi, 'psödo-fakik katarakt' olarak adlandırılan lens opaklaşmasına neden olabilir.¹²

2.3.2. Hidrofobik Akrilik Göziçi Lensler

Akrilik lensler nasıl günümüzde en çok kullanılan lens çeşidi ise, hidrofobik lensler de akrilik lensler içerisinde en çok kullanılan GİL'lerdir.¹⁹ Akrilat ve metakrilat kopolimerlerinden yapılmış olan bu lensler, kısmen sert olduklarından katlanmaya dirençlidirler. İlk nesil lensler implantasyon öncesi ısıtmak gerektirebiliyordu, ancak günümüzde oda sıcaklığı yeterlidir.

Bu tür GİL'ler yüksek kırılma indeksi (1,44–1,55) ile daha ince hale getirilebilirler⁵. Su içeriği çok düşük olup genellikle %1'den azdır (%1-4). Düşük su içeriği, zamanla lensin optik özelliklerinde minimum değişikliklere yol açar ve görme keskinliği açısından etkili olmaya devam eder. Hidrofobik akrilik GİL'ler ıslaklıktan kaynaklanan hasara daha az eğilimlidir, bu da uzun vadeli kararlılığın artmasına ve komplikasyon riskinin azalmasına yol açar. Düşük su içeriklerine rağmen, birçok hidrofobik akrilik lens katlanabilir

Göz İçi Lens Materyalleri

olacak şekilde tasarlanmıştır ve bu da ameliyat sırasında daha küçük kesi tekniklerine olanak tanır.²⁴

PMMA ve hidrofilik lenslere kıyasla AKK geliştirme riskleri daha düşüktür. Hidrofobik GİL'ler lens epitel hücrelerinin çoğalmasını azaltır, hidrofobik yapısından kaynaklı keskin kenarlı bir tasarım da uygulanabilmektedir; bu nedenle AKK oluşumu daha az görülür.²⁵

Hidrofilik akrilik lenslere kıyasla daha sert olabilirler, bu da implantasyon sırasında kullanılmalarını zorlaştırabilir. Gelişmiş üretim ve malzeme maliyetleri nedeniyle genellikle hidrofilik akrilik lenslerden daha pahalıdır. Hidrofilik lenslere kıyasla daha az esnekler ve farklı şekillere daha az kolay adapte olabilirler, bu da belirli cerrahi tekniklerde kullanılmalarını sınırlayabilir.²⁴

Bazı durumlarda, kenar tasarımı özellikle düşük ışık koşullarında artan parlamaya (glistening) veya hale etkilerine neden olabilir. Parlamamanın bir diğer sebebinin de hidrofobik polimerlerdeki ceplerde biriken sudan kaynaklı olduğu düşünülmektedir.²⁶ GİL modeli ve dioptrisi, su içeriğinin dengesi, kan-retina veya kan-su bariyerinin bozulması ve postoperatif inflamasyon gibi birçok faktör de parlamaya neden olabilir.²⁷

2.3.3. Hibrit Akrilik Lensler

Dengeli tuz çözeltisinde sunulan bu lenslerin katlanabilirliği HEMA ile artırılmıştır. PMDS GİL'lere göre daha biyouyumlu olan bu lensler aynı zamanda ekonomik olarak da uygundur. PMMA dan oluşan haptikleri vardır. Sulkus implantasyonu için de uygundur. Bu lensler hidrofobik ve hidrofilik akrilik polimerlerin bir kombinasyonundan yapılmıştır. Kırılma indeksi, genellikle 1,45 ila 1,55 arasındadır. Su içeriği, belirli hibrit formülasyonuna bağlı olarak %1 ila %25 arasında değişir. Dolayısıyla oldukça incedirler. Hem hidrofobik hem de hidrofilik akriliklerin faydalarını birleştirerek esneklik ve stabilite arasında iyi bir denge sunar. Genellikle görsel performansı artırmak ve parlamayı veya haleleri azaltmak için tasarlanmıştır. Hibrit malzeme, tamamen hidrofobik veya hidrofilik lenslere kıyasla göz dokularıyla gelişmiş entegrasyon sağlayabilir. Birçok hibrit IOL esnekliğini korur ve daha küçük kesiler yoluyla daha kolay implantasyona olanak tanır. Hibrit akrilik IOL'ler, karmaşık üretim süreci ve kullanılan malzemeler nedeniyle daha pahalı olabilir. Malzemenin ikili yapısı, tek malzemeli IOL'lere kıyasla kullanım ve implantasyonda zorluklar yaratabilir. Hidrofobik veya hidrofilik IOL'lere kıyasla daha az seçenek mevcut olabilir ve bu da belirli hasta ihtiyaçları için seçenekleri sınırlayabilir. Malzemelerin kombinasyonu, eksik entegrasyon veya lensin stabilitesiyle ilgili sorunlar gibi riskler ortaya çıkarabilir. Hibrit akrilik IOL'ler, hem hidrofobik hem de hidrofilik malzemelerin güçlü yönlerinden

yararlanmayı amaçlar, ancak maliyetleri ve kullanım karmaşıklıkları seçimlerinde dikkate alınması gereken hususlar olabilir.²⁸

Memory lens denilen bir hibrit akrilik lens çeşidi de düşük sıcaklıklarda (25° C altı) katlı halde bulunur ve implantasyonu için ek cerrahi alet gerekmez. Ancak sıcak iklimlerde bu durum cerrahi açısından sorun oluşturabilmektedir.²⁸

3. Çok odaklı Lensler

Dr. Kenneth J. Hoffer, 1982'de multifokal göz içi lens fikrini geliştirmiş ve split şeklinde iki zonlu göz içi lensleri üretmiştir. Ancak ilk multifokal lens implantasyonu 1980lerin sonunda Dr. John Pierce tarafından yapılmıştır ve aslında iki odaklı olduğu için bifokal lens tanımını hak etmektedir. Bu lens PMMA yapısında olup hafif alt yarıda mermi (bull's eye) şeklinde bir görünümü mevcuttur.²⁹ Zamanla katlanabilir lensler olarak üçgen şeklinde ve çoklu halka olacak şekillerde de tasarlanışlardır. Daha sonraları ise hem yakın (kitap/gazete okuma mesafesi), hem orta (bilgisayar ekranı, araba gösterge mesafesi vb) ve uzak mesafeleri gösteren trifokal mercek geliştirilmiş ancak son teknolojiye rağmen hastalarda parlama şikayetlerinin fazla olması üzerine "Genişletilmiş Odak Derinliği" (Extended Depth of Focus - EDOF) olarak tanımlanan lensler üretilmiştir. Uzak ve orta mesafeyi gösteren bu lensler yakın okuma için bazı hastalarda gözlük ihtiyacı doğurabilmektedir.²⁹

3.1. Multifokal Göz İçi Lensler

Difraksiyon ve refraksiyon gibi iki temel optik prensip üzerine oturtulmuştur. Refraksiyon ve Difraksiyon fenomenleri, ışığın ve diğer dalgaların nasıl davrandığını anlamamızda kritik rol oynar ve çeşitli optik cihazların, göz içi merceklerin ve günlük yaşamımızdaki birçok görsel olayın açıklanmasına yardımcı olur.

Difraksiyon (Kırınım), ışık dalgalarının engellerin etrafından veya küçük açıklıklardan bükülmesi ve yayılmasıdır. Işık, dalga boyuyla karşılaştırılabilir büyüklükte bir kenar veya yarıyla karşılaştığında meydana gelir. Işığın küçük bir delikten geçerken yayılması veya ses dalgalarının bir kapının arkasına ulaşabilmesi difraksiyon örnekleridir. Işık kapının kenarına çarptığında kapı aralığından baktığımızda gördüğümüz dalgalı-gölgeli ışık difraksiyonun günlük yaşamımızda en sık karşılaştığımız formudur diyebiliriz.

Refraksiyon (Kırılma), ışığın farklı bir kırılma indisine sahip bir ortamdan diğerine geçerken hızının değişmesiyle birlikte yön değiştirmesi ve bükülmesidir. Farklı ortamlar arasında geçiş sırasında oluşur. Bir kalemin, su dolu bir bardakta kırık gibi

görünmesi ya da bir havuzun daha sığ görünmesi, ışığın sudan havaya geçerken kırılması (refraksiyon) nedeniyle meydana gelir.³⁰

3.1.2. Refraktif Multifokal Göz İçi Lensler

Refraktif multifokal GİL'ler, her biri farklı bir refraktif güce sahip, çeşitli mesafelerde (yakın, orta ve uzak) net görüş sağlamak için birden fazla eş merkezli halka veya bölge ile tasarlanmıştır. Retinadaki farklı odak noktalarına ışığı yönlendirmek için refraksiyonu kullanır ve birden fazla mesafede (yakın, orta ve uzak) net görüş sağlar. Refraktif multifokal lensler ışığın %50'sini uzak, %37'sini yakın geri kalanı ara mesafe için kullanmaktadır. Multizonal olanları ise 5 ayrı bölgeye ayrılmış 1, 3, ve 5. zonlar uzak görme için tasarlanmış iken diğer iki zon yakın mesafe için uyarlanmıştır. Gece görüşü ve parlama ile ilgili olası sorunlara yol açan kontrast hassasiyetinde azalmaya neden olabilir. Bazı hastalar, özellikle düşük ışık koşullarında, ışıkların etrafında haleler, parlama veya yıldız patlamaları yaşayabilir. Beyin çok odaklı görüşe uyum sağladıkça ve farklı odak noktalarından gelen görüntüleri birleştirdikçe bir uyum süresi olabilir.³¹

3.1.3. Difraktif Multifokal Göz İçi Lensler

Difraktif multifokal GİL'ler, gelen ışığı yakın, orta ve uzak görüş için farklı yollara bölen lens yüzeyinde prizmalar bulundurarak birden fazla odak noktası oluşturmak için difraksiyon kullanır. Konsantrik prizmalar sayesinde lens üzerinde Huyges-Fresnel prensibi uygulanmaktadır. Bu prensip ışığı dalga formasyonunda kabul ettiğinden ışığın çarptığı engellerin ışığın amplitüdünü değiştirebildiğini ifade eder. Difraktif multifokal GİL'ler üzerine yerleştirilen prizmaların amacı da bu fenomenden faydalanmaktır. Işık dalgaları farklı odaklarda kesişeceğinden yakın, orta ve uzak aralıklarda görüntü oluşturacaklardır. Burada amaç MTF'yi arttırmaktır. Dolayısıyla kontrast kaybını minimize indirmek amaçlanır.

Difraktif tasarımlar kontrast hassasiyetinde azalmaya neden olabilir ve bu da düşük ışık koşullarında potansiyel zorluklara ve görme keskinliğinin azalmasına yol açabilir. Bu tip lenslerin implantasyonundan sonra hastalar, özellikle geceleri glare ve halo gibi görsel şikayetlerle karşılaşabilirler. Bu duruma *fofik fenomen* denir. Bu şikayetleri azaltmak için düşük doz pilokarpin veya brimonidin tartrat gibi ilaçlar kullanılabilir, ayrıca astigmatizmanın şikayetleri artırabileceği ve polarize kontakt lenslerin fofik fenomeni düzeltebileceği belirtilmektedir.³²

4. Akomodatif Göz İçi Lensler

Gözün, farklı mesafelerdeki nesnelere odaklanmak için lensin şeklini değiştirme yeteneğidir. Yaşlandıkça, veya katarakt cerrahisi sonrası GİL

implantasyonu ile bu yetenek kaybolur. Akomodatif lensler, göz içindeki doğal kasların hareketlerine yanıt vererek hafifçe ileri geri hareket edebilir veya şeklini değiştirebilir. Böylece, farklı mesafelerde net bir görüş sağlar. Geleneksel göz içi lenslerin aksine, akomodatif lensler, gözün odaklanma yeteneğini geri kazandırmayı hedefler. Amaç siliyer kasın baskısıyla göz içinde hareket ederek uzak, orta ve yakın görüş sağlamaktır. Bu teknoloji, yaşlı bireylerdeki siliyer kasın düzgün çalıştığı varsayımı üzerine kurulmuştur. Doğal akomodasyon sürecini taklit ederek potansiyel olarak daha kusursuz bir görsel deneyim sağlar iken multifokal GİL'lere kıyasla daha iyi ara mesafe görüşü sağlar. Akomodatif lensler, multifokal GİL'lere kadar geniş bir görüş aralığı sağlamayabilir ve etkinlik hastalar arasında değişebilir. Bazı hastalar multifokal GİL'lere kıyasla daha az etkili yakın görme yaşayabilir. Akomodasyonun etkinliği, gözün hareket etme ve odak ayarlama yeteneğine bağlı olabilir ve bu bazı durumlarda daha az güvenilir olabilir. Yanı sıra akomodatif GİL'ler gelişmiş tasarımları ve teknolojileri nedeniyle daha pahalı olabilir.¹⁷

5. Göz İçine Enjekte Edilebilen GİL'ler

Enjeksiyon yoluyla uygulanabilen GİL için kullanılan sıvı materyallerin, cerrahi işlem sırasında sıvı halde olup sonradan katı hale gelmesi veya sıvı halde kalması amaçlanmaktadır. Bu lenslerin temel gereksinimleri arasında biyoyumluluk, toksik olmama, şeffaflık ve yeterli kırılma gücü bulunur, ancak mevcut sertleştirme yöntemleri (ışık, ısı, enzimatik reaksiyonlar) göz dokusuna zarar verebilir.³³

Silikon ve hidrojel gibi sıvı materyaller ve bunların sertleştirme yöntemleri üzerine çalışmalar yapılmıştır.³⁴ Işık, ısı ve enzimatik reaksiyonlar gibi sertleştirme yöntemleri geliştirilmiş, ancak bu yöntemlerin uygun olmayan dış uyaranlar göz dokusuna zarar verebilmektedir. Örneğin, polimerlerin ultraviyole ışık altında fotopolimerizasyonu sırasında ısı açığa çıkması, gözde termal yaralanma riskini artırabilir. Bunun yanı sıra, bazı materyaller biyolojik olarak toksik olabilir veya zamanla şeffaflıklarını yitirebilir.¹²

5. Ayarlanabilir Materyalli Lensler

GİL implantasyonu sonrası rezidü kırma kusuru, katarakt ameliyatı sonrası yaygın bir sorundur. Bu sorunun çözümü için ayarlanabilir GİL'ler tasarlanmıştır ve Calhoun Vision, Inc. tarafından üretilen ışıkla ayarlanabilir lens (Light Adjustable Lens - LAL) bu amaçla kullanıma sunulmuştur.³⁵ Bu lensler, ultraviyole ışığa maruz kaldığında makromoleküllerin polimerleşmesi ile refraktif

Göz İçi Lens Materyalleri

gücünü değiştirebilir. Ancak, bu işlemin gözün ultraviyole ışığa maruz kalmasını gerektirmesi retina üzerindeki olumsuz etkiler nedeniyle endişe yaratmaktadır.¹²

LAL, silikon bazlı olarak sentezlenmiş ve ultraviyole ışıktan etkilenen makromoleküller içermektedir. Ultraviyole ışığa maruz kaldığında, makromoleküller polimerleşir ve bu süreç, lensin şekli ve kırılma gücünde değişikliğe yol açar. Hastaya cerrahiden 2-3 hafta sonra GİL'e 365 nm ultraviyole (UV) ışın uygulanır. Bu işlemten sonra bir kontrol daha yapılarak yaklaşık 1 dk 'lık bir UV ışını ile GİL refraktif olarak stabilize edilir. Bu süreçte hastadan UV engelleyici gözlük takması istenir. Bu lenslerin 2D ye kadar kırma kusurlarını düzeltbildiği yayınlarda belirtilmiştir.³⁶

Rezidü kırma kusurlarını önleyecek 'silikon-kumarin polimer bazlı GİL' tasarımına sahip GİL'ler de mevcuttur. Bu lens türü ile 2.5D ayarlama aralığı mevcuttur. Bu lensin optimizasyonu ile hastanın gözlerini ışıktan özel olarak koruması gerekmektedir.^{37,38}

Sonuç

Sonuç olarak, GİL'ler katarakt cerrahisinde hastaların görme kalitesini artırmak ve yaşam konforunu iyileştirmek için kritik bir öneme sahiptir. GİL'lerin yapımında kullanılan materyallerin gelişimi, optik performansın iyileştirilmesi ve cerrahi prosedürlerin daha güvenli hale getirilmesi amacıyla sürekli olarak ilerlemektedir. Günümüzde farklı GİL tipleri, hastaların bireysel ihtiyaçlarına yönelik çözümler sunmakta ve özellikle multifokal, akomodatif ve ayarlanabilir lensler, farklı mesafelerde net görme sağlamayı hedeflemektedir. Bu gelişmeler, göz cerrahisinin geleceğinde hastaların yaşam kalitesini artıracak önemli adımlar olarak değerlendirilmektedir.

Ancak, her yeni teknolojinin beraberinde getirdiği potansiyel risklerin ve komplikasyonların da dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır. GİL'lerin klinik kullanımındaki bu hızlı ilerlemeler, hem cerrahlar hem de hastalar için umut verici gelişmeler sunmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme türü makale olduğundan etik kurul onayı gerekli değildir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. <https://www.emro.who.int/health-topics/cataract/>.
2. Steinmetz JD, Bourne RR, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HR, Jonas JB, Abdoli AA, Abrha WA, Abualhasan A, Abu-Gharbieh EG AT. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-.
3. Ridley H. Intraocular acrylic lenses: a recent development in the surgery of cataract. *The British journal of ophthalmology*. 1952;36(3):113.
4. AKINGÖL Z, ŞENCAN S. Multifokal göz içi lenslerinin tarihçesi. *Türkiye Klin Ophthalmol Top*. 2019;12(1):1-5.
5. Čanović S, Konjevoda S, Pavičić AD SR. Intraocular Lens (IOL) Materials. In *Intraocular Lens 2019 20*. IntechOpen.
6. O'dwyer PA, YA A. Temel göz hastalıkları. Baskı Ankara Güneş Tıp Kitabevleri. 2015;677-85.
7. Dick HB GR. Future intraocular lens technologies. *Ophthalmology*. 2021;128(11):e206-13.
8. Tripti D, Haldar RS, Geetha S, Niyogi UK KR. Materials for intraocular lenses (IOLs): Review of developments to achieve biocompatibility. *e-Polymers*. 2009;9(1):124.
9. Özyol P, Özyol E KF. Biocompatibility of intraocular lenses. *Turkish journal of ophthalmology*. 2017;47(4):221.
10. Topete A, Saramago B SA. Intraocular lenses as drug delivery devices. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;602:120613.
11. Downes SM. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence?. *Eye*. 2016;30(2):215-21.
12. Luo C, Wang H, Chen X, Xu J, Yin H YK. Recent advances of intraocular lens materials and surface modification in cataract surgery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:913383.
13. Wang R, Xia J, Tang J et al. Surface Modification of Intraocular Lens with Hydrophilic Poly(Sulfobetaine Methacrylate) Brush for Posterior Capsular Opacification Prevention. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2021;37(2):172-180.
14. Zhao H MM. The effect of chromatic dispersion on pseudophakic optical performance. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1225-1229.
15. Schuster AK, Tesarz J VU. The Impact on Vision of Aspheric to Spherical Monofocal Intraocular Lenses in Cataract Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2166-2175.
16. Kapoor S GS. Basic science of intraocular lens materials. *Intraocular Lens*. 2020.18:3.
17. S. A. Newer intraocular lens materials and design. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*. 2013;1(2):113-7.
18. Xu J, Zhu W, Jiang L, Xu J, Zhang Y CY. Carbazole-grafted silicone hydrogel with a high refractive index for intraocular lens. *RSC advances*. 2015;5(89):72736-44.
19. Werner L. Intraocular lenses: overview of designs, materials, and pathophysiologic features. *Ophthalmology*. 2021;128(11):e74-93.
20. Olson RJ, Mamalis N, Werner L AD. Cataract treatment in the beginning of the 21st century. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(1):146-54.
21. Miyata A YS. Equilibrium water content and glistenings in acrylic intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2004;30(8):1768-72.
22. Kohnen T KO. Intraocular lenses for microincisional cataract surgery. *Der Ophthalmologe*. 2010;107:127-35.

23. Abela-Formanek C, Amon M, Kahraman G, Schauersberger J DR. Biocompatibility of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, and silicone intraocular lenses in eyes with uveitis having cataract surgery: Long-term follow-up. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(1):104-12.
24. Werner L, Thatthamla I, Ong M et al. Evaluation of clarity characteristics in a new hydrophobic acrylic IOL in comparison to commercially available IOLs. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(10):1490e1497.
25. Nibourg LM, Gelens E, Kuijjer R, Hooymans JM, van Kooten TG KS. Prevention of posterior capsular opacification. *Experimental eye research*. 2015;136:100-15.
26. Tetz M JM. New hydrophobic IOL materials and understanding the science of glistening. *Current eye research*. 2015;40(10):969-81.
27. Fernández-Vigo JI, González-Peramato MS, Gómez-de-Liaño CN, Sánchez-Guillén I, Fernández-Vigo JÁ M-MA. Glistening on intraocular lenses: A review. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2023.
28. Karel F, Turaçlı E, Arslanpençe A, Atilla H DS. Fakoemülsifikasyon ve Memory Lens Uygulamalarımız. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 1999;8(1):52-5.
29. Hoffer KJ SG. Multifocal intraocular lenses: historical perspective. In: *Multifocal Intraocular Lenses: The Art and the Practice*. Cham: Springer; 2019:9-30.
30. Xu X, Zhu MM ZH. Refractive versus diffractive multifocal intraocular lenses in cataract surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Refract Surg*. 2014;30(9):634-644.
31. Artigas JM, Menezo JL, Peris C, Felipe A D-LM. Image quality with multifocal intraocular lenses and the effect of pupil size: comparison of refractive and hybrid refractive-diffractive designs. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(12):2111-2117.
32. Doroodgar F, Niazi F, Sanginabadi A et al. Visual performance of four types of diffractive multifocal intraocular lenses and a review of articles. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(3):356-365.
33. Karayilan, M., Clamen, L., and Becker ML. Polymeric Materials for Eye Surface and Intraocular Applications. *Biomacromolecules*. 2021; 22, 223–261.
34. Koopmans SA, Terwee T, Barkhof J, Haitjema HJ KA. Polymer refilling of presbyopic human lenses in vitro restores the ability to undergo accommodative changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):250-257.
35. Chang DF. Disruptive Innovation and Refractive IOLs: How the Game Will Change with Adjustable IOLs. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2019;8(6):432-435.
36. Villegas EA, Alcon E, Rubio E, Marin JM AP. Refractive Accuracy with Light-Adjustable Intraocular Lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):1075-1084.e2.
37. Schraub M HN. Smart Polymers Containing Substituted Coumarin Side Groups Enable Photo-Induced Tuning of Focal Length of Intraocular Lenses. *Ophthalmic Technol*. 2011;21(7885):78851Z.
38. Jellali R, Bertrand V, Alexandre M et al. Photoreversibility and Biocompatibility of Polydimethylsiloxane-Coumarin as Adjustable Intraocular Lens Material. *Macromol Biosci*. 2017;17(5).

CİLT 50 KONU DİZİNİ

SAYI 1

2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Fasiyal Kemiklerde Fraktür Sebebi ile Başvuran Hastaların Retrospektif Analizi (*Retrospective Analysis of Patients Presenting to the Emergency Department between 2011-2021 with Fractures in the Facial Bones*), 35

Acil Servisten İstenen MR Tetkiklerinin Analizi: Klinik Ön Tanı ve Sonuç Karşılaştırması ile Maliyet Analizi (*Analysis of MRI Examinations Requested from the Emergency Department: Cost Analysis with Clinical Pre-Diagnosis and Outcome Comparison*), 95

Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı Olan Hastalarda Ekzon 10 Lokasyonunda Mutasyon Pozitifliğinin Klinik ve Laboratuvar Yansıması (*Clinical and Laboratory Reflection of Mutation Positivity at the Exon 10 Position in Patients with Familial Mediterranean Fever*), 29

Arteria Circumflexa Femoris Lateralis'in Az Görülen Bir Varyasyonu: Olgu Sunumu (*A rare variation of the arteria circumflexa femoris lateralis: A case report*), 103

Az Bilinen Bir Konu "Fonksiyonel Konfüzyon nedir": Bir Gözden Geçirme (*A Little Known Topic "What is Functional Confusion": A Systematic Review*), 107

COVID-19 Pandemi Öncesi Sonrası Dönemde Acil Servise Aynı Seviyeden Düşme ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi (*Evaluation of Patients Who Applied to the Emergency Department with Falls From the Same Level Before and After the Covid-19 Pandemic*), 89

COVID-19 Pandemi Sürecinde Hemşirelerin Belirsizliğe Tahammülsüzlük ve Sabır Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (*Investigation of the Relationship Between Intolerance of Uncertainty and Patience Levels of Nurses During the COVID-19 Pandemic Process*), 13

FLAG-İda'ya Karşı FLAG-Dauno: Relaps/Refrakter Akut Lösemi Olgularında Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi (*FLAG-Dauno vs FLAG-İda: Bursa Uludağ University Experience in Relaps/Refractory Acute Leukemia Cases*), 41

Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik Klonik Nöbetlerde Nöbet Süresi ile Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin Araştırılması (*Investigation of the Relationship Between Seizure Duration and Demographic, Clinical and Radiologic Characteristics in Focal to Bilateral Tonic-Clonic Seizures*), 53

Hastaneler Arası Hasta Sevklarının Akademik Bir Acil Servis Perspektifinden Değerlendirilmesi: Retrospektif, Gözlemsel Bir Araştırma (*Evaluation of Inter-Hospital Patient Referrals From An Academic Emergency Department Perspective: A Retrospective, Observational Study*), 77

Kraniosinostoz Olgularının Retrospektif İncelenmesi: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi (*Retrospective Review of Craniosynostosis Cases: Bursa Uludağ University Experience*), 85

Meningiomalarda Stereotaktik Radyoterapi: Cyberknife-M6 Deneyimi: Retrospektif Çalışma (*Stereotactic Radiotherapy in Meningiomas: Cyberknife-M6 Experience: Retrospective Study*), 5

Multipl Skleroz Hastalarında Hastalık Modifiye Edici Tedavilere Uyumu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi (*Evaluation of Factors Affecting Compliance With Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis Patients*), 1

Osteoartritte Eklem İçi Hyaluronik Asit Enjeksiyonlarının Güvenliği: Sistemik Bir Gözden Geçirme ve Klinik

Kullanımlarının Değerlendirmesi (*Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: A Systematic Review and Evaluation of Their Clinical Uses*), 113

Otoimmün Hepatit Tanılı Erişkin Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi (*Evaluation of Adult Patients Diagnosed with Autoimmune Hepatitis: Single Center Experience*), 23

Serbest Doku Naklinde Arteriovenöz Döngünün Kullanımının Retrospektif Değerlendirmesi (*Retrospective Evaluation of the Use of Arteriovenous Loop in Free Tissue Transfer*), 49

Tip 2 Diyabetli Bireylerde Uyku Kalitesi ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (*Investigation of the Relationship between Sleep Quality and Nutritional Status in Individuals with Type 2 Diabetes*), 61

Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Erken Endoskopinin Mortalite ve Morbiditeye Etkisi (*Effect of Early Endoscopy on Mortality and Morbidity in Upper Gastrointestinal System Bleeding*), 69

SAYI 2

Beyin Tümörlerinin Sodyum Floresan Kılavuzluğunda Rezeksiyonu: 237 Hastadan Oluşan Bir Serinin Retrospektif Analizi ve Histopatolojik Taniya Göre Yararlılığının Değerlendirilmesi (*Sodium Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: Retrospective Analysis of a Series of 237 Patients and Evaluation of its Usefulness According to Histopathologic Diagnosis*), 121

Fibromiyalji Sendromunda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi ve Hematolojik Laboratuvar Bulgularına Genel Bakış (*An Overview of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematological Laboratory Findings in Fibromyalgia Syndrome*), 131

Benign Endikasyonlarla Histerektomi Uygulanan Hastalarda Okült Malignensi Prevalansı: 3. Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Deneyim (*Prevalence of Occult Malignancy in Patients Undergoing Hysterectomy for Benign Indications: 5-year Experience in a Tertiary Center*), 137

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömonide Prognozun ve Etiyolojik Ajanların Değerlendirilmesi (*Prognosis and Evaluation of Etiological Agents of Pneumonia in Immunocompromised Patients*), 145

Acil Servise Başvuran COVID-19 Pozitif Olan Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Karşılaştırılması (*Comparison of COVID-19 Positive Turkish Citizens and Refugees Presenting to the Emergency Department*), 151

Genotyping Apolipoprotein E (APOE) Isoforms with Sequence-Specific-Primer (SSP)-PCR in Early-Onset Alzheimer's Disease Patients: A Rapid and Revised Methodology (*Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalarında Sekans-Spesifik-Primer (SSP)-PCR ile Apolipoprotein E (APOE) İzoformlarının Genotiplendirilmesi: Hızlı ve Revize Bir Metodoloji*), 157

Relationship between Health Literacy Level and Contraceptive Method Preferences: Intrauterine Device vs. Elective Curettage (*Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Kontraseptif Yöntem Tercihleri Arasındaki İlişki: Rahim İçi Araç ve Elektif Küretaj*), 165

Diyabetin Uterus Dokusu Üzerinde Morfolojik Etkilerinin ve Mucin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi (*Evaluation of the Morphological Effects of Diabetes on Uterine Tissue and Mucin-1 Expression*), 171

Additional Daily Intramuscular Progesterone for Luteal Phase Support does not Improve Live Birth Rates of Programmed Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles (*Luteal Faz Desteğinde Günlük Intramuskuler Progesteron İlavesi Donma-Çözme Embriyo Transferi Sikluslarında Canlı Doğum Oranlarını Artırmaz*), 177

Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi'nin Fournier Gangreni'nde Prognozu Değerlendirmedeki Katkısı (*Contribution of Uludağ Fournier Gangrene Severity Index to Evaluating Prognosis in Fournier Gangrene*), 185

Crush Sendromu İlişkili Enfeksiyonlar: 2023 Türkiye Depremi Sonrasında Bir Üniversite Hastanesinde Görülen Yara Enfeksiyonlarının Retrospektif Analizi (*Crush Syndrome Related Infections: A Retrospective Analysis of Wound Infections in a University Hospital After the 2023 Earthquake in Turkey*), 191

The Effect of the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Pituitary Gonadal Axis (*Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Şiddetinin Hipofizer Gonadal Aks Üzerine Etkisi*), 197

The Effect of the Gonadotropin Dose Increment During Controlled Ovarian Hyperstimulation on Live Birth Rates of POSEIDON Group 3-4 Patients (*Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon Sırasında Gonadotropin Dozunun Artışının POSEİDON Grubu 3-4 Hastalarının Canlı Doğum Oranlarına Etkisi*), 203

Primer Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulguların Oto-antikorlarla İlişkisi (*Relationship between Extra-glandular Manifestations and Auto-antibodies in Primary Sjögren's Syndrome*), 209

Protective Effect of Mesenchymal Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion-Induced Infertility (*Testiküler Torsiyonun İndüklediği Kısırlığa Mezenkimal Kök Hücrenin ve Melatoninin Koruyucu Etkisi*), 215

Adölesanlarda İşitsel İşleme Becerileri ile Akademik Başarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (*Evaluation of the Relationship between Auditory Processing Skills and Academic Achievement in Adolescents*), 223

Acil Serviste Covid-19 Salgını Öncesi ve Covid-19 Salgını Döneminde Akut Koroner Sendrom Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi (*Epidemiological Investigation of Patients Diagnosed with Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department Before and After the COVID-19 Outbreak*), 231

Treatment Strategies for Unknown Anatomic Pathology Ventriculus Terminalis Case Series: Single Center Experience (*Bilinmeyen Anatomi Patoloji Terminal Ventrikül Tedavi Stratejileri: Tek Merkez Deneyimi*), 237

Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Verilerle Değerlendirilmesi (*Assessment of Sleep Structure in Patients with Chronic Heart Failure Using Polysomnographic*), 243

Fiberoptik Bronkoskopi İşlemi Uygulanan Hastalarda Preoperatif Anksiyete Düzeyini Etkileyen Etmenler (*Factors Affecting Preoperative Anxiety Level in Patients Undergoing Fiberoptic Bronchoscopy*), 251

COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebrovasküler Hastalık Tanısı İle Acil Servise Başvuran Hastaların Analizi (*Analysis of Patients in the Emergency Department With a Diagnosis of Cerebrovascular Disease During the COVID-19 Pandemic*), 257

Dermatomyozit ve Polimiyozit Tanılarıyla İzlediğimiz Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi (*Clinical Characteristics And Treatment Management Of Patients With Dermatomyositis and Polymyositis: A Single Center Experience*), 263

0-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Emzirme Tutumları ve Obezite Ön Yargısı ile İlişkisi (*Breastfeeding Attitudes of Mothers with 0-24 Month-old Infants and Their Relationship with Obesity Prejudice*), 273

Klinik Bir Örneklemde Ergenlerde Akran Zorbalığı Sıklığı, Zorbalık Özellikleri ve Zorbalığın Algılanan Sosyal Destekle İlişkisi (*Frequency of Peer Bullying, Characteristics of Bullying, and Relationship of Bullying to Perceived Social Support in Adolescents in a Clinical Sample*), 281

Evaluation of the Use of Intraoperative Neuronavigation in the Surgery of Brain Tumors: Single Center Experience and Retrospective Analysis of 172 Cases (*Beyin Tümörlerinin Cerrahisinde İntraoperatif Nöronavigasyon Kullanımının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi ve 172 Vakanın Retrospektif Analizi*), 289

Investigation of the Immunoexpression of SVIP and UPR Pathway Proteins in Ovarian Adenocarcinoma Cell Line OVCA-3 (*Ovcar-3 Ovarian Adenokarsinoma Hücre Hattında SVIP ve UPR Proteinlerinin İmmünoekspresyonunun Araştırılması*), 299

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Sık Tüketilen Brassica Oleracea Var. Acephala (Karalahana) Bitkisi ve Kırmızı Et Tüketiminin Mide ve Kan Parametreleri Üzerine Etkileri (*The Effects of Brassica Oleracea Var. Acephala (Kale) Plant Consumption, which is Commonly Consumed in The Eastern Black Sea Region and Red Meat Consumption, On Stomach and Blood Parameters*), 305

Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia: An Adolescent Case Report (*Şizofreni ile Birliktelik Gösteren Capgras Sendromu: Bir Ergen Olgu Sunumu*), 313

RNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar (RNA-Based Therapeutic Approaches), 317

Çocuklarda Cinsel İstismar ile Karıştırılabilecek Anogenital Bulgular (*Anogenital Findings That Can Be Confused with Sexual Abuse in Children*), 331

Tanımlayıcı Epidemiyoloji (*Descriptive Epidemiology*), 339

Mesafe Koşularında Performansı Etkileyen Fizyolojik, Mekanik ve Genetik Farklılıklar (*Physiological, Mechanical and Genetic Differences Affecting Performance in Distance Running*), 347

Otoimmün Hastalıkların Tedavisi İçin Yeni Bir Umud: Piperin (*A New Hope for the Treatment of Autoimmune Diseases: Piperine*), 357

SAYI 3

A Comparative Analysis of GPT-3.5, GPT-4 and GPT-4.o in Heart Failure (*Kalp Yetersizliğinde GPT-3.5, GPT-4 ve GPT-4.o Performansının Karşılaştırılması*), 443

Acil Servise Motosiklet, Bisiklet ve Scooter Kazaları Nedeni İle Başvuran ve Ekstremitte Kırıkları Olan Hastaların Analizi (*Analysis of Patients with Extremity Fractures Admitted to the Emergency Department Due to Motorcycle, Bicycle and Scooter Accidents*), 435

Analysis of Corneal Topography and Wavefront Aberrations after Upper Eyelid Blepharoplasty (*Üst Göz*

Kapağı Blefaroplasti Ameliyatı Sonrası Kornea Topografisi ve Korneal Wavefront Aberasyonların İncelenmesi), 503

Antihypertensive Treatment Approaches and Oxidant-Antioxidant System Relationship in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients (*Hipertansif Tip 2 Diyabetik Hastalarda Antihipertansif Tedavi Yaklaşımları ve Oksidan-Antioksidan Sistem İlişkisi*), 489

Baş-Boyun Kanserlerinde Tek Merkez Setüksimab Deneyimi (*Single Center Cetuximab Experience in Head and Neck Cancers*), 463

Biyolojik Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi (*Relationship of Depression, Anxiety and Quality of Life with Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Biological Therapy*), 411

Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz (*Active Tuberculosis in Patients Receiving Biological Therapy*), 479

Comparative Performance Evaluation of Multimodal Large Language Models, Radiologist, and Anatomist in Visual Neuroanatomy Questions (*Çok Modlu Büyük Dil Modelleri, Bir Radyolog ve Bir Anatomistin Görsel Nöroanatomi Sorularındaki Karşılaştırmalı Performans Değerlendirmesi*), 551

Does Serum Delta FSH Level Provided with High Starting Dose FSH Differ Among Various Ovarian Responses? (*Yüksek Doz Başlangıç FSH ile Sağlanan Serum FSH Düzeyi Artışı Over Yanıtlarına Göre Farklılık Gösterir mi?*), 375

Effectiveness and Safety of Low-Dose Etoposide Chemomobilization in Patients with Multiple Myeloma and Lymphoma (*Multipl Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Düşük Doz Etoposid Kemomobilizasyonunun Etkinliği ve Güvenilirliği*), 367

Erişkin Still Hastalığında İnterlökin-1 İnhibitörü Tedavisinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi (*Evaluation of the Efficacy and Side Effects of Interleukin-1 Inhibitor Therapy in Adult Still's Disease*), 391

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedavilerin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi (*Effectiveness of Neoadjuvant Therapies in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience*), 419

Evaluation of Carotid Artery Intima Media Elasticity in Takayasu Arteritis by Shear Wave Elastography (*Takayasu Arteritinde Karotis İntima Media Elastikiyetinin SWE ile Değerlendirilmesi*), 457

Evaluation of Medical Treatment Results in Patients with Giant Prolactinoma who Previously Underwent Surgery or Not (*Operasyon Öyküsü Olan ve Olmayan Dev Prolaktinomalı Hastalarda Medikal Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi*), 543

Folic Acid Awareness and Utilization in Pregnant Women with Neural Tube Defect Risk Factors: A Prospective Cohort Study (*Nöral Tüp Defekli Risk Faktörleri Olan Gebe Kadınlarda Folik Asit Farkındalığı ve Kullanımı: Prospektif Bir Kohort Çalışması*), 537

Göz İçi Lens Materyallerin Oftalmoloji Alanında Yolculuğu ve Modern Cerrahideki Yeri (*The Journey of Intraocular Lens Materials in Ophthalmology and Their Place in Modern Surgery*), 565

Hepatic Expression of Endocannabinoid Receptors (CB1 and CB2) in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Relationship with Metabolic Syndrome (*Non-Alkolik Steatohepatitli Hastalarda Hepatik Endokannabinoid Reseptör CB1 ve CB2 Ekspresyonu ve Metabolik Sendromla İlişkisi*), 381

İnsan Meme Kanseri Hücre Hatlarında Verapamil'in Dosetaksel, Gemcitabin ve Karboplatin ile Kombine Tedavisinin, Sitotoksik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması (*Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Combined Treatment of Verapamil with Docetaxel, Gemcitabine and Carboplatin in Human Breast Cancer Cell Lines*), 509

Intramedullary Schwannomas: A Rare Case Report (*Intramedüller Schwannoma: Nadir Olgu Sunumu*), 557

İşitme Cihazı Kullanmayan Geriatrik Bireylerin Konuşma Algısı, Uzaysal Algı ve İşitme Kalitesi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi (*Speech Perception, Spatial Perception, Hearing Quality and Quality of Life of Geriatric Individuals who don't Use Hearing Aids*), 405

Lenfomalı Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimi Olarak BuCy-E ve BEAM Protokollerinin Retrospektif Karşılaştırılması (*Retrospective Comparison of BuCy-E and BEAM Protocols as Autologous Stem Cell Transplant Preparation Regimen in Patients with Lymphoma*), 523

Modifiye Tek Yama Ya Da Çift Yama Teknikleri ile Total Atriyoventriküler Septal Defekt Onarımı Yapılmış Olan Hastaların Postoperatif Mortalite-Morbidite Oranlarının İncelenmesi: Retrospektif, Tek Merkezli, 14 Senelik Bir Çalışma (*Investigation of Postoperative Mortality-Morbidity Rates in Patients Who Underwent Repair of Total Atrioventricular Septal Defect Using Modified Single-Patch or Double-Patch Techniques: A Retrospective, Single-Center, 14-Year Study*), 425

Nörolojik Hastalıklarda Beş Yıllık Plazma Değişim Deneyimi, Tek Merkez Çalışması (*Five Years Plasma Exchange Experience In Neurological Diseases, Single Center Study*), 531

Renal and Patient Outcomes of Therapeutic Plasma Exchange in Nephrology Practice: A Single-Center Experience (*Nefroloji Uygulamasında Terapötik Plazma Değişimi ile Böbrek ve Hasta Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi*), 519

RHOB Ekspresyonunun Nöroblastomda Moleküler Risk Sınıfları ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi (*Evaluation of the Association of RHOB Expression with Molecular Risk Classes and Prognosis in Neuroblastoma*), 449

Romatoid Artrit Bilgi Düzeyi Anketi Türkçe Versiyonunun (RAKE-T) Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Metodolojik Bir Çalışma (*Assessment of the Psychometric Properties of the Turkish Version of the Rheumatoid Arthritis Knowledge Questionnaire (RAKE-T): A Methodological Study*), 471

Sun Protection Strategies of Young Children and their Parents: A Comparative, Cross-Sectional Study from Türkiye (*Küçük Çocuk ve Ebeveynlerinin Güneşten Korunma Yöntemleri: Türkiye'den Karşılaştırmalı Kesitsel bir Çalışma*), 397

The Role of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Galactosemia in Neonates (*Yenidoğanlarda Galaktozemi Tanısında Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinin Yeri*), 561

Usnik Asit SH-SY5Y Nöroblastom Hücrelerinde Tümör Baskılayıcı Genleri Aktive Ederek Apoptozu Tetikler ve İnvazyonu Azaltır (*Usnic Acid Triggers Apoptosis and Reduces Invasion by Activating Tumor Suppressor Genes in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells.*), 497

CİLT 50 YAZAR DİZİNİ

SAYI 1

Akçalı Bostancı N, 35
Akın S, 49
Akköse Aydın Ş, 89
Alpaslan M, 95
Altın Z, 61
Altınkök Şentürk B, 35
Arkan B, 13
Aslan Ş, 89
Balçın R.N, 85
Baykan N, 95
Bellikci-Koyu E, 61
Bican Demir A, 53
Biner M.M, 49
Bodur N, 89
Bora İ, 53
Bulut M, 77
Coşar Ertem A, 23
Coşkun B.N, 29
Çavdar O, 35
Çeçen S, 49
Çıkrıklar H.İ, 35
Dal E, 77
Dalkılıç H, 29
Daneshvar A, 5
Dedeler E, 61
Çatar D, 61
Durak V.A, 35
Eraybar S, 77
Ercan B, 41
Eren F, 69
Ersal T, 41
Erürker Öztürk T, 23
Eser P, 85
Germiyan Ö.S, 113
Görünen A, 29
Güllü Koca T, 41
Çubukçu S, 41
Gülten M, 23, 69
Günsel-Yıldırım G, 61
Hafizoğlu M, 69
Hocaoğlu Ç, 107
Hunutlu F.Ç, 41
İbiş E.C, 103
İçel D, 49
Kağızman S.Ç, 107
Kahraman A, 5
Koç E.R, 1
Kurtoğlu B, 77
Mesut G, 53
Ocak T, 29
Özemri Sağ Ş, 29
Özkocaman V, 41
Özkalemkaş F, 41
Öztop H, 41
Pehlivan Y, 29
Sarıdaş F, 1, 53
Sarıhan S, 5
Sarkı Cander S.T, 35, 89
Durak V.A, 89
Sayar G, 13
Seçkin U.D, 113

Soyluoğlu A.İ, 103
Tanyeli E, 103
Taşkapılıoğlu M.Ö, 85
Turan Ö.F, 1
Uyanıkgil Y, 113
Ünal H.S, 85
Üzel M, 103
Yağız B, 29
Yavuz Ş, 41
Yılmazlar S, 5

SAYI 2

Abban Mete G, 215
Acet Öztürk N.A, 145, 251
Akkok T, 177
Akköse Aydın Ş, 231
Alimoğullari E, 299
Alp A, 131
Arı D, 191
Armağan Aydoğan A, 231
Arslan S, 317
Aslan K, 177, 203
Atak Z, 165
Atılğan M, 331
Avcı B, 177, 203
Ay M.O, 151
Ayan İ, 151
Aydın Güçlü Ö, 145, 251
Aydın H.E, 305
Aydın M, 305
Aydın Ö, 305
Aydoğan G, 231, 257
Bakar M, 157
Bekar A, 121, 289
Berhuni M.S, 185
Bican Demir A, 243
Borlu A, 273
Budak F, 357
Büdeyri A, 191
Cakir C, 177, 203
Coşkun B.N, 263
Coşkun F, 281
Çakır B, 339
Çavun S, 131
Çeçener G, 157
Çıkrıklar H.İ, 257
Çil N, 215
Dalkılıç H.E, 263
Delibaş Ö, 171
Demirbakan H, 191
Demirci H, 165
Demirdöğen E, 145
Demirdöğen E, 251
Dik Kutlu N, 263
Doğan Ş, 237
Durak V.A, 231, 257
Dülger A.C, 305
Egeli Ü, 157

Elkan H, 185
Ellergezen P, 131
Erber A.S, 151
Eroglu M, 313
Eryilmaz I.E, 157
Eser P, 237
Görek Dilektaşlı A, 145, 251
Gurbuz T.B, 203
Güdücü H, 263
Gümüşburun N, 137
Hira Selen A.T, 281
Işkın A.E, 357
İşler Y, 151
Karadağ M, 145, 251
Karadoğan E, 339
Karakaş Uslusoy D, 257
Kartal B, 299
Kasapoglu I, 177, 203
Kaya H, 151
Kazak E, 145
Kılınç O, 331
Koçer İ, 191
Korkmaz İ, 317
Kuşku Ç, 251
Mesut C, 203
Metin Emre A, 281
Mutlu Hayat İ, 197
Neşet G, 215
Ocakoglu G, 165
Öncel H.F, 197
Özdenoğlu Kutlu B, 171
Özmarasalı A.İ, 237
Pehlivan Y, 263
Rahimli Ocakoglu S, 256
Sarıdaş F, 243
Sevdar Çeçen G, 131
Süleymanova S, 251
Şahin Kamışlı G.İ, 223
Şimşek A, 357
Tatar T.B, 331
Tatlı F, 185
Terzi O.E, 145
Toksoy İ.T, 331
Türkkan A, 121, 289
Uncu G, 177, 203
Uncular G, 273
Ursavaş A, 145, 251
Uslusoy İ, 257
Uzar H, 339
Uzunköy A, 185
Ünver Saraydın S, 171
Üskent U, 137
Vardar S.A, 347
Yagubov F, 237
Yağız B, 263
Yardımcı H, 209
Yaşar B, 243
Yaşar E, 243
Yıldırım Gökay N, 223
Yıldırım N, 209
Yıldız S, 347
Yönder H, 185
Yüksel M, 151

SAYI 3

Acet Öztürk N.A, 479
Açıkgöz Ö, 419
Akkoç Demirel E, 537
Aktaş S, 449
Ali R, 519
Güllülü M, 519
Altun Z, 449
Aslan K, 375
Avcı B, 375
Aydın Güçlü Ö, 479
Aydoğan G, 435
Aygün K, 531
Ayyıldız T, 381
Balaban Adım Ş, 381
Baran B,449
Başoğlu E.İ, 531
Bilici A, 419
Bolca Topal N, 457
Bulut T, 479
Pehlivan Y, 479
Bülbül M, 537
Cander S, 543
Coşkun A, 463
Coşkun B.N, 391, 411, 479
Coşkun F, 479
Çakır C, 375
Çakır S.Ç, 561
Çekiç Ş, 405
Çelik M.A, 463
Çitrik M, 565
Çoban E, 463
Ocak B, 463
Çubukçu E, 463
Evrensel T, 463
Dalkılıç E, 411, 479
Dalkılıç H.E, 391
Deligönül A, 463
Demirkıran F, 531
Dilek K, 519
Doğan Ş, 557
Doğanay D, 503
Dolar E, 381
Dorum B.A, 561
Dorum S, 561
Durak V.A, 435
Ekin A, 411
Emeklioğlu Ç.N, 537
Erbay Dallı Ö, 471
Ercan İ, 457
Yağız B, 457
Erdağ M, 565
Erdemli Gürsel B, 457
Erdöl Ş, 561
Erek Ersözen M, 489
Ergül M, 531
Eroğlu Haktanır A, 381
Ersal T, 523
Ersay A, 489, 519

Ersoy C, 489
Eser P, 557
Görek Dilektaşlı A, 479
Gül C.B, 519
Güllü Koca T, 523
Günay-Polatkan Ş, 443
Güneş Y.C, 551
Hamdard J, 419
Hocaoğlu E, 543
Hunutlu F.Ç, 523
Işık Mermutlu S, 397
Kandemirli S.G, 457
Karadağ M, 479
Karcı E, 419
Kasapoğlu I, 375
Kaya Ö, 397
Keskinkaya Z, 397
Köksal Ö, 435
Kum Özşengezer S, 449
Kızmazoğlu D, 449
Kuşpınar G, 375
Kutlu Y, 419
Mercan Sarıdaş F, 367, 543
Mısırcı S, 411
Mihmanlı V, 537
Mustafa Oral B, 375
Ocak T, 391
Olgun N, 449
Orcan C.G, 561
Oruc A, 519
Oy C, 497
Ölmez Ö.F, 419
Öz Atalay F, 381
Öz Gül Ö, 543
Özalp M, 537
Genç S, 537
Özdemir Ö, 425
Özkalemkaş F, 367, 519, 523
Özkan H, 561
Köksal N, 561
Özkocaman V, 367, 519, 523

Özmarasalı A.İ, 557
Özşen M, 557
Pehlivan S, 471
Pehlivan Y, 391, 411, 457, 471
Peker R, 435
Sali S, 463
Sanlav G, 449
Sarandol E, 489
Sarıyeva İsmayilov A, 503
Serter Koçoğlu S, 497
Sevindik Ö.G, 531
Sığırlı D, 443
Şahin A.B, 463
Şahin P, 405
Şenkaya Sıgnak I, 425
Taşkiran A, 397
Tül Yaman M, 479
Ulukaya E, 509
Uncu G, 375
Ursavaş A, 479
Demirdöğen E, 479
Ülker M, 551
Yağbasan Z, 411
Yağız B, 391, 411
Yaşar M, 543
Karatoprak K, 543
Yavuz M, 519
Yavuz Ş, 523
Elgün E, 523
Yeğın D, 509
Yelkovan M, 503
Yılmaz Bozkurt Z, 471
Ceyhan A, 471
Yiğit E, 519
Akgür S, 519
Yıldız A, 519
Zengin Acemoğlu Ş.Ş, 531