

Cilt / Volume: 20
Sayı / Number: 1
e-ISNN: 2547-9598

2025



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ



KSU MEDICAL JOURNAL



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutfd/board>

Dergi Sahibi
Prof. Dr. Alptekin YASIM

Yayın Kurulu
Baş Editör
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler
Prof. Dr. Dilek TÜZÜN
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Aslı YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Celal KUŞ
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Doç. Dr. Erhan KAYA
(KSÜ Tıp Fakültesi)
Dr. Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü
Doç. Dr. Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Sekreter
Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi
KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

e-posta: tkoca@ksu.edu.tr
Tel: 0344 300 34 08
Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA

Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKEREÇİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşığıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlar da Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiğı yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özet te ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiğı yerler ilgili cümle nin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

BAŞLIK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/>” adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

Kitap için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(-lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için;

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books;

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2025
Cilt / Volume: 20
Sayı / Number: 1

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.** **Metastatik Meme Kanserinde Birinci Basamak Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of First-Line Treatment Outcomes in Metastatic Breast Cancer
Yaşar ÇULHA, Meltem BAYKARA, Sena Ece DAVARCI, Beyza ÜNLÜ, Duygu ÖZAŞKIN, Hacer DEMİR
Sayfa
- 8.** **Incidence of Arachnoid Cyst Cases in Kahramanmaraş and Retrospective Detailed Analysis of These Cases**
Kahramanmaraş İlinde Araknoid Kist Olgularının İnsidansı ve Bu Olguların Retrospektif Ayrıntılı Analizi
Muhammet KIRKGEÇİT, Zafer YUKSEL, Emrullah Cem KESİLMEZ, Hasan TURKOĞLU
Sayfa
- 13.** **Evaluation of The Effects and Side Effects of Topical Clobetasol 0.05% and Topical Anthralin Treatment in Alopecia Areata with Phototricogram**
Alopesi Areata'da Fototrikogram ile Topikal Klobetasol 0.05% ve Topikal Antralin Tedavisinin Etki ve Yan Etkisinin Takibi
Aydan YAZICI, Şükrü BALEVİ
Sayfa
- 19.** **Geriatrik Hastalarda Kas İskelet Sistemi Kaynaklı Ağrılarının Uyku Kalitesi ve Depresyon Üzerine Etkisi**
The Effect of Musculoskeletal Pain on Sleep Quality and Depression in Geriatric Patients
Mustafa TUNA, Oğuz PEKER
Sayfa
- 27.** **Assessment of Association between Body Mass Index with Menstrual Characteristics and Self Esteem among Nursing Studentsi**
Hemşirelik Öğrencilerinde Beden Kitle İndeksi ile Menstrüel Siklus ve Benlik Saygısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Sema POLAT, Emir İbrahim ISIK, Sevban ARSLAN, Evşen NAZİK
Sayfa
- 35.** **Subklinik Tiroid Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı**
Frequency of Metabolic Syndrome in Patients with Subclinical Thyroid Disease
Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU, Erdal ESKİOĞLU
Sayfa
- 45.** **Investigation of the Risk of Sudden Cardiac Death Using Heart Rate Variation in Migraineurs**
Migrenli Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği Kullanılarak Ani Kardiyak Ölüm Riskinin Araştırılması
Seyda CEVİK GUNERİ, Mehmet Celalettin GUNERİ, Gulay AYDIN
Sayfa
- 52.** **Kahramanmaraş İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multiplex PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriye Etkenlerin Sıklığının Araştırılması**
Investigation of the Prevalence of Viral and Bacterial Agents by Multiplex PCR Method in Patients with a Pre-Diagnosis of Acute Respiratory Tract Infection in Kahramanmaraş Province
Özlem KİRİŞÇİ
Sayfa

58.

Sayfa

May Nesfatin-1 is a New Marker of Inflammation in Varicose Veins?

Nesfatin-1, Varisli Damarlarda İnflamasyonun Yeni Bir Belirteci Olabilir Mi?

Mehmet KIRISCI, Sezen KOCAARSLAN

65.

Sayfa

Lokal İleri Rektum Kanserli Hastalarda Hemoglobin Değerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Prognostic Significance of Hemoglobin Levels on Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

Neslihan KURTUL, Celalettin EROĞLU

71.

Sayfa

Mesenchymal Stem-Cell Derived Treatment In Osteosarcoma Between 1993-2023: A Bibliometric Study

1993-2023 Yılları Arasında Osteosarkomda Mezenkimal Kök-Hücre Kaynaklı Tedavi: Bibliyometrik Çalışma

Akif MIRIOGLU

Derleme (Review)

78.

Sayfa

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları ve Melatonin Tedavisi

Sleep Disorders and Melatonin Treatment in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Hatice ALTUN,
Semiha CÖMERTOĞLU ARSLANI

Olgu Sunumu (Case Report)

88.

Sayfa

Hidradenitis Süpürativa Tedavisinde Botulinum Toksin A Uygulaması

Botulinum Toxin A Application in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa

Fatma Bilgen BEKERECİOĞLU,
Harun KARADUMAN,
Mehmet BEKERECİOĞLU

91.

Sayfa

Türkiye’de Candida auris Kandidemisi: Anadolu’da İlk Olgu

Candida auris Candidemia in Türkiye: First Case in Anatolia

Filiz ORAK, Damla GÜLDEREN,
Yavuz ORAK, Hafize ÖKSÜZ

Metastatik Meme Kanserinde Birinci Basamak Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of First-Line Treatment Outcomes in Metastatic Breast Cancer

Yaşar ÇULHA¹, Meltem BAYKARA², Sena Ece DAVARCI¹, Beyza ÜNLÜ¹, Duygu ÖZAŞKIN¹, Hacer DEMİR¹

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Erken evre meme kanserinde (MK) primer ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada uzak metastaz gelişmektedir. Özellikle son on yılda metastatik meme kanseri (MMK) tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen tam kür sağlanamayan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavi sonuçlarının değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza 263 metastatik meme kanseri hastası dâhil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Medyan takip süresi 48.3 ay (interquartile range-IQR: 26.5-79.3) olup; 126 (%47.9) hastada de novo metastaz, 137 (%52.1) hastada ise takipte metastaz saptandı. Birinci basamak tedavi sonrası; 39 (%14.8) hastada tam yanıt, 150 (%57) hastada parsiyel yanıt, 6 (%2.3) hastada stabil hastalık ve 35 (%13.3) hastada ise progresif hastalık şeklinde sonuçlandı. Hormon reseptör (HR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) durumuna göre hasta moleküler grupları arasında birinci basamak tedavi sonrası progresyonsuz sağ kalım (PFS1) ve genel sağ kalım (OS) sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ancak HER2 (+) olan gruplarda literatüre kıyasla daha uzun OS süreleri (HR- HER2+ grupta 108 ay) saptandı. Birinci basamakta uygulanan tedavi kategorilerine göre hasta grupları arasında anlamlı bir PFS1 farkı saptanmıştır ($p=0.01$). PFS1'de en uzun süre kemoterapi ile başlanıp hormonoterapi ile devam edilen grupta (17.8 ay), en kısa süre ise sadece kemoterapi alan grupta saptandı (4.2 ay). Birinci basamak tedavi kategorilerine göre gruplar arasında medyan OS'de anlamlı fark saptandı ($p=0.025$). HR+ HER2- olgularda CDK4/6 inhibitörü temelli tedavide diğer tedavilere göre daha OS elde edilmiştir. Birinci basamak CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı.

Sonuç: Hasta moleküler grupları arasında genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım farkı saptanmazken, literatür ile kıyaslandığında HR-HER2+ grupta genel sağ kalım süresi daha uzun, diğerlerinde benzerdi. CDK4/6 inhibitörü alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı. Birinci basamak tedavilere göre hasta gruplarında PFS1 süreleri literatüre benzer bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, metastaz, birinci basamak tedavi

Abstract

Objective: Despite the important developments in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), especially in the last decade, it continues to be a disease that cannot be cured completely. In our study, we aimed to evaluate the results of first-line treatment in patients with metastatic breast cancer.

Materials and methods: 263 metastatic breast cancer patients were included in our study. Patient data were analyzed retrospectively.

Results: Median follow-up time is 48.3 months (interquartile range (IQR): 26.5-79.3); De novo metastases were detected in 126 (47.9%) patients, and metastases were detected in 137 (52.1%) patients during follow-up. There was no significant difference in progression-free survival (PFS1) and overall survival (OS) between patient molecular groups according to hormone receptor (HR) and human epidermal growth factor (Her2) status. Still, there was a higher difference in HER2 (+) groups compared to the literature, longer OS durations (108 months in the HR- HER2+ group) were detected. A significant PFS1 difference was found between the patient groups according to the first-line treatment categories applied ($p=0.01$). In PFS1, the longest duration was found in the group that started with chemotherapy and continued with hormone therapy (17.8 months). The shortest duration was found in the group that received only chemotherapy (4.2 months). There was a significant difference in median OS between the groups according to the first-line treatment categories ($p=0.025$). Pairwise comparisons showed that the difference in OS was due to the group receiving the CDK4/6 inhibitor. Median OS could not be reached in patients with first-line CDK4/6 inhibitor-based hormone therapy.

Conclusion: While there was no difference in overall survival and progression-free survival between patient molecular groups, overall survival time was longer in the HR-HER2+ group and similar in the others when compared to the literature. Median OS could not be reached in those receiving CDK4/6 inhibitors.

Keywords: Breast cancer, metastasis, first-line treatment

Yazışma Adresi: Yaşar ÇULHA, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Telefon: +90 530 883 97 08 **e-mail:** drjasar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0317-7552, 0000-0003-3291-8134, 0000-0003-1142-9411, 0000-0002-8178-0277, 0009-0004-6376-8399, 0000-0002-8178-0277.

Geliş tarihi: 11.08.2023

Kabul tarihi: 31.10.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1341433

GİRİŞ

Meme kanseri (MK) kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümün en önde gelen nedenidir. Erken evre MK'de primer ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada uzak metastaz gelişmektedir. Özellikle son on yılda metastatik meme kanseri (MMK), tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen tam kür sağlanamayan bir hastalık olmaya devam etmektedir (1,2). Hormon reseptör (HR) pozitif tümörlerde birinci basamakta özellikle siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) 24-28 aylara ve medyan genel sağ kalımda (OS) 5 yılı aşan sürelerle ulaşılmıştır (3,4,5). Human epidermal büyüme faktör-2 (HER2) pozitif tümörlerde yine medyan PFS 10-12 aylardan 18-20 aylara, medyan OS ise 20-25 aylardan 55-60 aylara kadar uzamıştır (6,7). Triple-negatif meme kanserinde (TNMK) ise medyan PFS immunoterapi alan hastalarda (PDL-1 pozitif hastalar) 5.5-6 aylardan 8-9 aylara, medyan OS ise 17-18 aylardan, 25-28 aya kadar uzamış olsa da istenen düzeyde iyileşme henüz elde edilememiştir (8,9). Bu değişiklikler, metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi seçeneklerine giderek daha fazla yansımaktadır. Biz de çalışmamızda kliniğimizde takipli metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 01.01.2011-31.12.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü dosya arşivlerinde meme kanseri olarak kayıtlı tüm olgular incelendi. Patoloji raporları, evreleme bilgilerine ulaşılamayan ve aktif takiplere devam etmeyen olgular dışlandı. Tanıda ya da takipte metastaz tespit edilen hastalardan çalışma kistaslarına uyan 263 erişkin kadın olgu dâhil edildi. Değerlendirme için gerekli veriler hastane otomasyon sisteminden ve tıbbi onkoloji kliniği dosya arşivlerinden elde edildi.

İmmunohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) veya progesteron reseptör (PR) %1 ve üzeri olgular HR+ ve HER2 durumu, 3+ veya HER2 2+ olup FISH (floresan in-situ hibridizasyon) pozitif olgular HER2+ olarak kabul edildi ve bu reseptör durumlarına göre dört moleküler grupta (HR+ HER2-, HR+ HER2+, HR- HER2+ ve HR- HER2-) incelendi. Olgular Amerikan kanser cemiyeti 8. (AJCC 8) TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Birinci basamak tedaviler için hastalar hormonoterapi (CDK4/6 inhibitörü dışında bir hormonoterapi) alanlar, kemoterapi (KT) +hormonoterapi (HT) (sitotoksik kemoterapi başlanan ve devamında hormonoterapi kullanılan hastalar) alanlar, Anti-Her2 tedavi+KT+HT (Anti-Her2 tedaviye ek ola-

rak sitotoksik kemoterapi alıp idamede anti-Her2+HT tedavisi) alanlar, Anti-Her2+KT (anti-Her2 ile birlikte sitotoksik kemoterapi başlanıp progresyon yoksa idame anti-Her2 tedavi) alanlar, KT (sadece sitotoksik kemoterapi) alanlar ve CDK4/6 inhibitörü+HT (palbociclib veya ribociclib ile birlikte letrozol veya fulvestran hormonoterapisi) alanlar şeklinde 6 grupta kategorize edildi. Yanıt değerlendirme için RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri) 1.1 kriterleri kullanıldı. Tümöröl lezyonların tedavi ile tamamen kaybolması tam yanıt (CR),%30 ve üzerinde küçülmeler parsiyel yanıt (PR), parsiyel yanıt kadar küçülmemiş ancak progresif hastalık kadar da ilerlememiş olgular stabil hastalık (SD), en az %20 büyüme ya da yeni lezyon ortaya çıkması progresif hastalık (PD) olarak değerlendirildi. Birinci basamak tedavi başlanması sonrası hastalık progresyonuna kadar geçen süre progresyonsuz sağ kalım 1 (PFS1) olarak ve tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre genel sağ kalım (OS) olarak hesaplandı.

İstatiksel Analiz

İstatistik analizleri için SPSS (versiyon 26) programı kullanıldı. Çalışmada sonuçlara ait değişkenlerle ilgili ortalama, ortanca ve oranlar belirlenerek tanımlayıcı istatistik yapıldı. Sağ kalım analizleri için Log-rank testi ve Kaplan-Meier eğrileri kullanıldı. Elde edilen sonuçların istatiksel değerlendirmesinde $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

263 metastatik meme kanseri kadın hastanın dâhil edildiği çalışmamızda ortalama yaş 54.3 (25-88) olup; medyan takip süresi 48.3 ay (IQR: 26.5-79.3) saptandı. 126 (%47.9) hastada de novo metastaz, 137 (%52.1) hastada ise takipte metastaz saptandı (**Tablo 1**). HR+ hasta sayısı 213 (%81), Her2+ hasta sayısı 74 (%28.1), triple-negatif hasta sayısı ise 25 (%9.5) olarak saptanmıştır (Tablo 1). En sık metastaz yeri 200 (%76) olgu ile kemik ve bunu takiben 134 (%51) olgu ile akciğer ve lenf nodu metastazları aynı sıklıkta, karaciğer metastazı ise 85 (%32.3) olguda saptandı (**Tablo 2**). Birinci basamakta uygulanan tedavilere göre ise sırasıyla, sadece HT alan 74 (%28.1) hasta, KT+HT alan 53 (%20.2), sadece KT alan 42 (%16.0), anti-Her2+KT alan 26 (9.9), anti-Her2 tedavi+KT+HT alan 25 (9.5) ve CDK4/6 inhibitörü+HT alan 19 (7.2) hasta mevcuttu (**Tablo 3**).

Hastaların birinci basamak tedavi cevapları; 39 (%14.8) hastada tam yanıt, 150 (%57) hastada parsiyel yanıt, 6 (%2.3) hastada stabil hastalık ve 35 (%13.3) hastada ise progresif hastalık şeklinde sonuçlandı (**Tablo 3**).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri. N=263	
Tanı yaşı (min-max)	54.3 (25-88)
Vücut kütle indeksi (kg/m ²) (min-max)	30.5 (17.6-52.0)
Meme tarafı n (%)	
Sağ	139 (52.9)
Sol	120 (45.6)
Bilateral	4 (1.5)
Menopoz durumu n (%)	
Premenopozal	106 (40.3)
Postmenopozal	157 (59.7)
Histolojik tip n (%)	
İnvaziv duktal karsinom	232 (88.2)
İnvaziv lobüler karsinom	17 (6.5)
Mikst karsinom*	2 (0.8)
Diğer**	12 (4.5)
Hormon reseptör durumu n (%)	
Pozitif	213 (81)
Negatif	50 (19)
Her2 durumu n (%)	
Pozitif	74 (28.1)
Negatif	190 (71.9)
Üçlü negatiflik durumu n (%)	
Var	25 (9.5)
Yok	238 (90.5)
Moleküler gruplara göre dağılım n (%)	
HR+ Her2-***	164 (62.4)
HR+ Her2+	50 (19.0)
HR- Her2+	24 (9.1)
HR- Her2-	25 (9.5)
Tanıdaki evrelere göre dağılım n (%)	
Evre 1	16 (6.1)
Evre 2	58 (22.1)
Evre 3	63 (24.0)
Evre 4	126 (47.9)
Histolojik grade n (%)	
Grade 1	26 (9.9)
Grade 2	103 (39.2)
Grade 3	66 (25.1)
Ki67 n (%)	
<%15	39 (14.8)
≥%15	136 (51.7)
Son sağ kalım durumu n (%)	
Ex	152 (57.8)
Yaşıyor	111 (42.2)

*en az iki farklı histolojik tip barındıran tümörler

**medüller karsinom, müsinöz karsinom, metaplastik karsinom, papiller karsinom ve tübüler karsinom alt tiplerini içermektedir

***HR: hormon reseptör Her2: human epidermal growth faktör 2

Tüm popülasyonda medyan genel sağ kalım (OS) 74.7 ay saptanırken; HR(+) Her2(-) grupta 77.3 ay, HR(+) Her2(+) grupta 67.2 ay, HR(-) Her2(+) grupta 108.2 ay ve triple negatif grupta ise 55.9 ay (**Tablo 4**) olup sayısal fark olsa da moleküler alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı OS farkı saptanmamıştır (p=0.42, **Şekil 1A**). Tüm grup için medyan birinci basamak PFS 12.2 ay olup; HR (+) Her2(-) grupta 12.7 ay, HR+ Her2(+) grupta 9.6 ay, HR(-) Her2(+) grupta 6.8 ay ve HR(-) Her2(-) grupta ise; 6.8 ay saptandı (**Tablo 4**). Gruplar arasında PFS açısından sayısal farklar saptansa da istatistiksel anlamlı değildi (p=0.35, **Şekil 1B**). Birinci basamak CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı, CDK4/6 inhibitörü dışı hormonoterapi alanlarda medyan OS 65.7 ay iken, KT+HT alanlarda 76.1 ay, sadece sitotoksik KT alanlarda 61.0 ay, anti-Her2 tedavi ile birlikte KT alanlarda 61.1 ay ve anti-Her2 tedavi+KT+HT alanlarda ise 81.2 ay olarak saptanmıştır (**Tablo 4**, p=0.025, **Şekil 1C**). Birinci basamak tedavilerin ikili karşılaştırmalarında OS' de CDK4/6 inh.+HT alan grup ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tümünde p<0.05) ancak diğer gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 5**).

Birinci basamakta uygulanan tedavi türüne göre en uzun PFS1, KT+HT grubunda (17.8 ay) saptanmışken, en kısa PFS1 ise sadece KT alan grupta (4.2 ay) saptanmıştır (**Tablo 4**, p=0.01, **Şekil 1D**). KT+HT alan grupta CDK4/6 inhibitörü+HT alanlara göre daha iyi PFS1 süresi saptandı (p=0.022) ancak OS'de ise CDK4/6 inhibitörü+HT alanlarda sağ kalım daha iyiydi (p=0.001) (**Tablo 5**). Sadece HT alanlar ile CDK4/6 inhibitörü+HT alanlar arasında PFS1' de anlamlı bir fark saptanmazken, OS ise CDK4/6 inhibitörü+HT alanlarda anlamlı olarak daha iyiydi (p=0.005) (**Tablo 5**).

TARTIŞMA

Hasta popülasyonunda saptanan HR+(%81) ve triple-negatiflik (%9.5) sıklıkları literatüre benzer saptanmıştır. Her2+'lığı ise %28 olup, beklenen sıklıktan biraz daha yüksek oranda (Her2+'lık oranı genellikle %15-20 arasında olduğu belirtilmektedir) saptanmıştır (10). Hasta moleküler grupları arasında beklenenden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı genel sağ kalım farkı saptanmasa da; triple-negatif grupta diğer gruplara göre sayısal olarak daha kısa (55.9 ay) OS süresi saptanmıştır. Literatür ile kıyaslandığında ise TNMK'de erken nüks ya da de novo metastatik olgularda immunoterapilerin de tedavilere eklenmesiyle en iyi medyan OS süreleri elde edilmiş olsa da ancak 18 aylardan, 25-26 ay düzeyleri elde edilmiştir (8,9). TNMK'li hasta grubumuzda uzun OS elde edilmesinin nedeni de novo metastatik hasta

Tablo 2. Metastaz bölgelerinin görülme sıklıkları

		Kemik metastazı n (%)	Karaciğer metastazı n (%)	Akciğer metastazı n (%)	Lenf nodu metastazı n (%)	Beyin metastazı n (%)	Leptomeningeal metastaz n (%)
Metastaz	Yok	60 (22.8)	176 (66.9)	127 (48.2)	127 (48.2)	199 (75.6)	254 (96.6)
	Var	200 (76)	85 (32.3)	134 (51.0)	134 (51.0)	62 (23.6)	7 (2.7)
	Toplam	260 (98.9)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)
	Veri yok	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Genel toplam		263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)

Tablo 3. Hastaların tedavi özellikleri

N=263

Birinci basamak tedavi türü n(%)	
Hormonoterapi ⁺	74 (28.1)
KT+Hormonoterapi	53 (20.2)
Kemoterapi ⁺⁺	42 (16.0)
Anti-Her2 tedavi+KT+hormonoterapi	25 (9.5)
Anti-Her2+KT	26 (9.9)
CDK4/6+Hormonoterapi ⁺⁺⁺	19 (7,2)
Birinci basamak endokrin tedavi n(%)	
Tam±LHRH analogu [*]	32 (19.0)
Aİ±LHRH analogu ^{**}	111 (64.9)
Fulvestran	9 (5.3)
CDK4/6+Hormonoterapi	19 (10.8)
Birinci basamak anti-Her2 tedavi n(%)	
Trastuzumab	39 (60)
Trastuzumab+Pertuzumab	22 (33.8)
Diğer anti-Her2 ^{***}	4 (6.2)
Metastatik tedavi basamak sayısı n(%)	
1	113 (%43)
2	43 (%18.6)
3	25 (%9.5)
≥4	52 (19.9)
Birinci basamak tedavi yanıtları	
Tam yanıt (CR)	39 (17)
Parsiyel yanıt (PR)	150 (65.2)
Stabil hastalık (SD)	6 (2.6)
Progresif hastalık (PD)	35 (15.2)

+ hastalar tamoksifen±LHRH analogu, Aİ±LHRH analogu veya fulvestran almıştır.

++ hastalar paklitaksel, karboplatin+paklitaksel, kapesitabin, AC (doksorubisin+siklofosamid), CAF (siklofosamid+doksorubisin/epirubisin+flourourasil), gemsitabin, siplatin+ gemsitabin kullanmıştır.

+++ CDK4/6 inhibitörü olarak hastalar ribociclib veya palbociclib kullanmış olup, letrozol veya fulvestran ile kombine tedavi almışlardır.

*tam: tamoksifen, LHRH analogu: lüteinizan hormon releasing hormon analogu (hastalar goserelin ya da leuprolid kullanmıştır).

**Aİ=aromataz inhibitörü (hastalar letrozol, anastrozol ya da ekzemestan kullanmıştır).

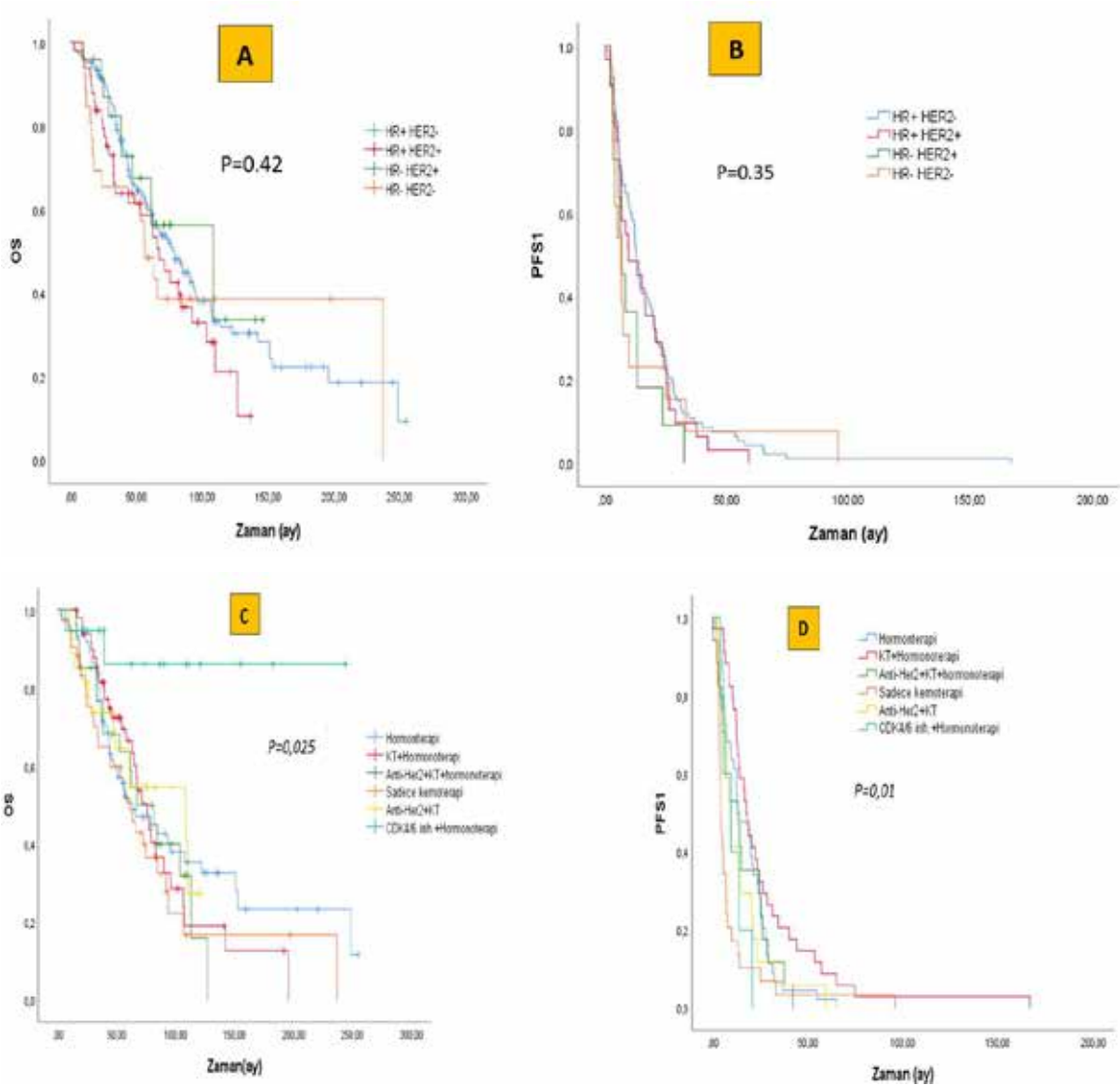
***2 hasta Trastuzumab emtansin (TDM-1) ve 2 hasta lapatinib+kapesitabin kullanmıştır.

Tablo 4. Hasta grupları ve birinci basamak tedavi türüne göre median PFS ve OS süreleri

Moleküler grup	PFS (ay) /olgu sayısı	OS (ay)/olgu sayısı	Birinci basamak tedavi türü	PFS (ay) /olgu sayısı	OS (ay)/olgu sayısı
HR+ Her2-	12.7 (92)	77.3 (94)	Hormonoterapi	12.6 (44)	65.7 (46)
HR+Her2+	9.6 (32)	67.2 (31)	KT+Hormonoterapi	17.8 (35)	76.1 (31)
HR- Her2+	6.8 (11)	108.2 (11)	Kemoterapi	4.2 (29)	61.0 (29)
HR- Her2-	6.8 (13)	55.9 (16)	Anti-Her2+KT+HT	13.0 (17)	81.2 (15)
Tüm grup	12.2 (148)	74.7 (152)	Anti-Her2+KT	8.4 (16)	61.1 (14)
			CDK4/6 inh.+HT	9.6 (5)	NR* (2)
			Tüm grup**	12.2 (146)	72.0 (137)

* NR: median OS ulaşamadı.

** 3 olgu birinci basamak tedavi olarak trastuzumab+hormonoterapi almıştır, sayı azlığı nedeniyle kategorize edilmedi.



Şekil 1. A. Moleküler gruplara göre hastaların genel sağ kalım (OS) eğrileri. **B.** Moleküler gruplara göre hastaların progresyonsuz sağ kalım(PFS1) eğrileri. **C.** Birinci basamak tedavi kategorisine göre hastaların genel sağ kalım (OS) eğrileri. **D.** Birinci basamak tedavi türüne göre hastaların progresyonsuz sağ kalım (PFS1) eğrileri

Tablo 5. Tedavi kategorilerinin ikili karşılaştırmalarının progresyonsuz sağ kalım (PFS1) ve genel sağ kalım (OS) için p değerleri

Tedavi kategorisi	Hormonoterapi		KT+HT		Anti-Her2+KT+HT		Sadece KT		Anti-Her2+KT		CDK4/6 inh.+HT	
	OS (p*)	PFS1(p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)
Hormonoterapi			0.76	0.08	0.62	0.76	0.19	0.002	0.81	0.37	0.005	0.09
KT+HT	0.76	0.08			0.81	0.08	0.42	0.00	0.70	0.035	0.001	0.022
Anti-Her2+KT+HT	0.62	0.76	0.81	0.08			0.49	0.06	0.72	0.74	0.002	0.30
Sadece KT	0.19	0.002	0.42	0.00	0.49	0.06			0.21	0.13	0.001	0.41
Anti-Her2+KT	0.81	0.37	0.70	0.035	0.72	0.74	0.21	0.13			0.016	0.55
CDK4/6 inh.+HT	0.005	0.09	0.001	0.022	0.002	0.30	0.001	0.41	0.016	0.55		

*p değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu renkle yazılmıştır.

sayısının azlığı (26 olgunun 5'i) olabilir. De novo hastalarımız ayrı ele alındığında medyan OS 11.6 ay elde edilmiş olup literatüre kıyasla daha kısa, takipte metastaz olanlarda ise OS 55 aylarda olup literatüre göre uzun bir sağ kalım süresi elde edilmiştir (11). HR (-) Her2(+) grupta ise medyan OS 108.2 ay olup, bu grupta tanıda metastaz olanlarda medyan OS'ye ulaşılmadı, takipte metastaz gelişenlerde ise medyan OS 108.2 aydı, bu da Cleopatra çalışmasında (taksan+trastuzumab+pertuzumab kullanılmıştı) elde edilen 57 aylık medyan OS'nin belirgin üzerindeydi ve birçok hastamız, pertuzumab'a ulaşamamıştı ve bu grupta hastaların yarısına yakınında tanıda metastaz mevcuttu (11 hasta de novo metastaz, 13 hastada ise takipte metastaz). HR(+) Her2(+) grupta ise medyan OS 67 ay olarak saptanmış olup bu hastaların büyük çoğunluğunda tanıda metastaz mevcuttu (%57'sinde de novo metastaz mevcuttu) ve bu hastalara benzer özellikteki hastaların incelendiği Sysucc 002 çalışmasında (birinci basamakta, trastuzumab+KT alan hastalar ile trastuzumab+hormonoterapi alan hastalar kıyaslanmıştır) elde edilen 33 aylardaki medyan OS'ye göre belirgin uzundu (12). Uygulanan tedavilere göre ise incelendiğinde birinci basamak CDK4/6 inhibitörü alanlarda son yıllardaki çalışmalara benzer olarak henüz bir medyan OS'ye ulaşılmadı, anti-Her2 temelli tedavi alanlarda ise yeni tedavi seçeneklerinin artması ile birlikte bizim hastalarımızda da (61-82 ay) önemli sağ kalım süreleri elde edilmiştir (3-5).

Birinci basamak tedavilere gruplarına göre hormonoterapi alanlarda elde edilen PFS süresi (12.6 ay), Paloma 2, Monarch 2, Monarch 3, Monaleesa 3 ve Monaleesa 7 çalışmalarındaki kontrol kollarında (letrozol, Aİ/tam, NSAİ veya fulvestrant içeren kollar) elde edilen PFS süreleri ile benzerdi (3,4,5,13,14). CDK4/6 inhibitör temelli HT alan grupta ise birinci basamak PFS 9.6 ay olup, bu Paloma 3 çalışması (PFS 9.5 ay) ile benzer ancak Paloma 2 (PFS:24.8 ay), Monaleesa 2 (PFS:25.3), Monaleesa 3

(PFS:20.3 ay) ve Monaleesa 7 (PFS:23.8 ay) çalışmalarına göre ise daha kısa tespit edilmiştir (3,4,13,14,15). Bunun nedeni CDK4/6 inhibitörü alan hasta sayısının azlığı olabilir (19 hastanın 5'inde progresyon gelişmiştir). Paloma 2 çalışmasında, letrozole palbociclib eklemesi ile metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamakta letrozole göre daha iyi PFS elde edilmiştir, De Michele ve ark.'nın yaptığı ve çok merkezli, gerçek yaşam verilerinden elde edilen sonuçlara göre de birinci basamakta palbosiklib ile hem PFS hem de OS'de daha iyi sağ kalımlar elde edilmiştir (16,17). Paloma 1 çalışmasında ise numerik olarak daha iyi OS saptansa da istatistiksel anlamlı değildi (3). Monaleesa -2 çalışmasında letrozole ribosiklib eklenmesi ile birinci basamakta daha iyi PFS ve OS süreleri elde edilmiştir. Monaleesa-3 çalışmasında birinci basamakta fulvestrana ribociclib eklenen grupta da daha iyi OS süreleri elde edilmiştir (4,13). Çalışmamızda ise hasta sayısının azlığı nedeniyle palbosiklib ve ribosiklib alan hastalar ayrı şekilde analiz edilmedi. CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alan grupta belirttiğimiz çalışmalardan farklı olarak, sadece hormonoterapi alanlar ile benzer PFS1 süreleri saptandı, OS için ise literatür verilerine benzer şekilde medyan sağ kalıma ulaşılmadı. KT+HT alan grupta ise CDK 4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlara göre, daha iyi PFS1 ancak daha kötü OS elde edilmesi, bu hasta grubundaki daha yaygın ve daha sık visseral metastaz nedeniyle ilk tedavi tercihi olarak kemoterapi seçilmesi ve buna bağlı iyi bir ilk yanıt ancak sonraki basamaklarda erken progresyonlar ile açıklanabilir.

Anti-Her2 temelli tedavi alan gruplarda ise birinci basamak PFS 8.4-13 aylarda saptanmış olup; bu olguların büyük kısmı sadece trastuzumab tedavisi almıştı ve benzer tedavileri alan hasta gruplarının (trastuzumab+kemoterapi veya trastuzumab taksan alan hastalar) alındığı farklı çalışmalarda elde edilen PFS (7.5-12.4 ay) ile benzerdi (6,7).

Sonuç olarak hasta moleküler grupları arasında PFS1 ve OS sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci basamak tedavilere göre ele alındığında PFS1 ve OS süreleri bakımında literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiş olup, Her2+ olguların çoğunda dönemin ilaca erişim şartları nedeniyle birçok hasta birinci basamakta sadece trastuzumab (%60'ı) almasına rağmen anti-Her2 tedavi alan hastalarda PFS1 süreleri literatür ile benzer, OS süreleri ise biraz daha uzundu. CDK4/6 inhibitörlerine ulaşmak ancak son yıllarda mümkün olması nedeniyle, bu ilaçların kullanıldığı hasta sayısı az olsa da sağ kalım süreleri bu ilaçların ilgili çalışmalarında elde edilenlere benzerdi. TNMK grubunsa hasta sayısının ise görece az olması nedeniyle bu grupta elde edilen sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması ve genellenmesi ile ilgili kısıtlılıktan bahsedilebilir.

Etik kurul onayı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarih ve 2023/185 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist*. 2009;14:645-656.
- Güth U, Elfgén C, Montagna G, Schmid SM. Long-term survival and cure in distant metastatic breast cancer. *Oncology*. 2019;97(2):82-93.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine. *Ann Oncol*. 2021; 32:S1290-S1291.
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638-3646
- Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al., CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.
- Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21: 519-530.
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32:983-993.
- Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396:1817-1828.
- Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *7(2):100409*. Epub 2022 Feb 26. Erratum in: *ESMO Open*. 2022;7(3):100472.
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:1475-1495.
- Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res*. 2022 Feb 15;28(4):637-645.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36:2465-2472.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:904-915.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-439.
- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):888-894.
- DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, Layman RM, Emir B, Torres MA, Rugo HS, Finn RS. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37.

Incidence of Arachnoid Cyst Cases in Kahramanmaraş and Retrospective Detailed Analysis of These Cases

Kahramanmaraş İlinde Araknoid Kist Olgularının İnsidansı ve Bu Olguların Retrospektif Ayrıntılı Analizi

Muhammet KIRKGECIT¹, Zafer YUKSEL², Emrullah Cem KESILMEZ², Hasan TURKOGLU³

¹ T.C. Ministry of Health Elbistan State Hospital, Neurosurgery Clinic, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş, Türkiye

³ T.C. Ministry of Health Ersin Arslan Training and Research Hospital, Neurosurgery Clinic, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Araknoid kistler nörogörüntülemenin yaygınlaşması nedeniyle sıkça karşılaştığımız iyi huylu lezyonlardır. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte lokalizasyonu, boyutu ve BOS akımına etkisine göre çeşitli semptomlara sebep olabilmektedir. Semptomatik olması durumunda cerrahi girişim gerekebilmektedir. Çalışmamızda araknoid kistlerin insidansı, klinik bulguları, takip ve tedavi sürecindeki yönetimini olgularımız üzerinden literatür eşliğinde araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntemler: Hastanemizde Ocak 2017 ve Aralık 2022 arasında 30.073 olgunun beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'leri incelenerek araknoid kist saptanan 751 olgu tespit edildi. Bu olguların demografik özellikleri, lokalizasyonu, boyutu, klinik semptomları, takip ve tedavi süreçleri incelendi.

Bulgular: Olguların 218'i (%29) 18 yaş ve altı, 533'ü (%71) 18 yaş üzeri olarak tespit edildi. On sekiz ve altı yaş grubu araknoid kist sıklığı %5.3, 18 yaş üzeri %2 olarak tespit edildi. Genel popülasyonda araknoid kist insidansı %2.5 olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımında 351'i (%47) kadın, 400'ü (%53) erkekti. Erkek cinsiyette yaklaşık iki kat sıklık mevcuttu. Olguların lokalizasyonlarına göre dağılımı en sık olarak 330 (%44) posterior fossa, 226 Sylvian fissür (%30), 100 (%13) konveksite, 74 (%9.9) olguda birden fazla lokalizasyonda araknoid kist saptandı. 298 olgunun takip görüntülemesi mevcuttu. Bu olguların takipleri sırasında anlamlı boyut artışı izlenmedi.

Sonuç: Araknoid kistler yapılan nörogörüntülemelerde yaygın olarak izlenmektedir. Araknoid kistlerin tanısı ve asemptomatik hastaların takibi konusunda fikir birliği olduğu düşünülmele birlikte semptomatik olguların tedavisi için ileri tetkiklerin kullanımının standardizasyonu ve uygun cerrahi tekniğin seçimi için daha büyük olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Araknoid kist, insidans, nörogörüntüleme, semptom

Abstract

Objective: Arachnoid cysts are benign lesions frequently encountered owing to the widespread use of neuroimaging. Although they are usually asymptomatic, they can cause various symptoms depending on the location of the cyst, its size, and its effect on the flow of the CSF. If they are symptomatic, surgical intervention may be required. Herein, we aimed to investigate the incidence, clinical findings, follow-up, and management of arachnoid cysts in patients in the context of the literature.

Material and methods: Between January 2017 and December 2022, the brain magnetic resonance images (MRI) of 30073 patients were examined in our hospital; 751 patients with arachnoid cysts were identified. The demographic characteristics, cyst location and size, clinical symptoms, follow-up, and treatment processes of these patients were examined.

Results: Overall, 218 patients (29%) were aged ≤ 18 years, and 533 (71%) were aged >18 years. The incidence of arachnoid cysts was 5.3% in the ≤ 18 years age group and 2% in the >18 years age group. The incidence of arachnoid cysts in the general population was 2.5%. In terms of sex distribution, 351 patients (47%) were women and 400 patients (53%) were men, with the incidence of arachnoid cysts being two times more common in men than in women. The distribution of the cases according to localization revealed that arachnoid cysts were detected most commonly in the posterior fossa (n=330; 44%), Sylvian fissure (n=226; 30%), cerebral convexity (n=100; 13%), and more than one location (n=74; 9.9%). Data regarding follow-up imaging were available for 298 patients. No significant increase in the size of the cyst was observed during follow-up.

Conclusion: Arachnoid cysts are commonly observed during neuroimaging. Although there is a consensus regarding the diagnosis of arachnoid cysts and follow-up of asymptomatic patients, larger case series are warranted to standardize the use of advanced examinations for treating symptomatic patients and selecting appropriate surgical techniques.

Keywords: Arachnoid cyst, incidence, neuroimaging, symptom

Correspondence: Muhammet KIRKGECIT, T.C. Ministry of Health Elbistan State Hospital, Neurosurgery Clinic, Kahramanmaraş, Türkiye

Phone: +90 0507 504 5245 **e-mail:** mkirkgecit46@gmail.com

ORCID No (respectively): 0009-0004-5971-3002, 0000-0002-9234-5908, 0000-0003-3905-2206, 0000-0002-6813-2064

Submission date: 12.11.2023

Acceptance date: 24.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1389570

INTRODUCTION

Arachnoid cysts are benign intra-arachnoid fluid collections that constitute ~1% of all intracranial space-occupying lesions (1). Richard Bright first provided a conclusive definition of this pathology in 1831 alongside autopsy findings (2). Arachnoid cysts are the most common intracranial cysts (3).

Arachnoid cysts are divided into primary and secondary arachnoid cysts. Primary arachnoid cysts are congenital and secondary arachnoid cysts are usually formed after trauma, hemorrhage, infection, or tumor (4).

Arachnoid cysts are diagnosed more frequently owing to the widespread use of neuroimaging via computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The incidence of arachnoid cyst in the literature varies between 0.5% and 1.7% (5). Although arachnoid cysts are usually asymptomatic, symptoms may occur depending on the location and size of the cyst and its effects on the flow of the cerebrospinal fluid (CSF). Among these symptoms, headache, seizure, nausea, vomiting, and growth retardation are the most common (6). The localization of arachnoid cysts is mostly supratentorial. In this region, it is most commonly observed in the middle fossa (6).

Herein, we aimed to investigate the incidence of arachnoid cysts in our hospital owing to the limited number of studies on arachnoid cysts in the literature and the small number of cases. However, as there is no consensus in the literature regarding the follow-up and treatment process for such patients, we aimed to determine the age and sex distribution of patients with arachnoid cysts, location and size of the lesion, change in the size of the lesion in patients who were followed up, symptoms and their relationship with arachnoid cysts, preoperative and postoperative clinical status of patients who underwent surgical intervention, and comorbidities via a retrospective detailed analysis of these patients. We also compared the results of our study with those of previous studies.

MATERIALS AND METHODS

The brain MRIs included in this study were taken between January 2017 and December 2022 at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital, the only tertiary care center in Kahramanmaraş, and were obtained from the electronic medical records system of the hospital. The radiology reports of these imaging studies were searched using the search engine and the term “arachnoid cyst,” and the reports that included the term were reviewed. After reviewing the reports of the cases, the images were evaluated. The patients who did not have a radiology report or those whose images could not be obtained were excluded from the study.

To examine the clinical information of the patients whose radiology reports and imaging studies were analyzed, their applications for brain MRI and discharge reports of previous admissions, if any, were accessed from the electronic medical record system of the hospital. Herein, all the patients with arachnoid cysts detected via brain MRI were included in the study without any age restriction criteria and the demographic characteristics, such as age and sex, of the patients were recorded. The electronic medical records of the patients were examined in detail in terms of clinical complaints, physical examination findings, new clinical findings in patients who were followed up, and indications for brain MRIs and comorbidities.

The localizations of arachnoid cysts in patients with more than one cyst were determined by examining the brain MRIs. The location of Sylvian cysts was divided into right and left hemispheres. The Galassi classification method was employed for classifying cysts located in the Sylvian fissure. The patients who underwent surgical intervention because of arachnoid cysts were identified. The preoperative complaints, examination findings, imaging studies, and additional investigations of these patients were evaluated together. The postoperative clinical status, postoperative imaging, and long-term follow-up of the patients were analyzed in terms of surgical complications.

Statistical Analysis

Continuous data were analyzed using SPSS 28.0 package program. Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests were used to investigate whether there was a difference between the distribution of continuous data and normal distribution. Mann–Whitney U test was used for paired-group comparisons of non-normally distributed data, and Kruskal–Wallis H test was used for three-group comparisons. Linear regression method was preferred to establish a cause-effect relationship between two continuous variables. A value of $p < .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In total, 30073 patients who underwent brain MRI between January 2017 and December 2022 at Sütçü İmam University, Faculty of Medicine were identified and included in the study. Of these patients, 18448 were women and 11625 were men. Of the patients, 4109 were aged ≤ 18 years and 25964 were aged > 18 years. Arachnoid cysts were detected in 751 patients. The incidence of arachnoid cyst was 2.5%, with a prevalence of 3.4% in men and 1.9% in women.

When patients with arachnoid cysts were analyzed according to age groups, 218 (29%) were aged ≤ 18 years

and 533 (71%) were aged >18 years. The incidences of arachnoid cysts in the ≤18 and >18 years age groups were 5.3% and 2%, respectively.

In terms of sex, 351 (47%) women and 400 (53%) men had arachnoid cysts. In total, 144 patients aged ≤18 years were men and 74 were women, while 256 patients aged >18 years were men and 277 were women. When all the patients were compared according to sex, the frequency of arachnoid cysts was found to be approximately two times higher in men than in women. The age and sex distribution of the cases are shown in **Figure 1**.

When we examined the distribution of arachnoid cysts according to localization, the most common localizations were posterior fossa (n=330; 44%), Sylvian fissure (n=226; 30%), and cerebral convexity (n=100; 13%) cases. In addition, 65 patients (9%) had arachnoid cysts in 2 locations, 8 patients had cysts in 3 locations, 4 patients had cysts in the interhemispheric fissures, 7 pa-

tients had cysts in the quadrigeminal cisterns, 6 patients had cysts in the intraventricular septum, 2 patients had cysts in the ambient cisterns, 1 patient had cysts in the occipital region, 2 patients had cysts in the hippocampus, and 1 patient had cysts in 4 locations. The localization of the arachnoid cysts is shown in **Table 1**. The patients with arachnoid cysts in more than one location are shown in **Table 2**.

Herein, 453 patients had no follow-up images, while 298 patients had 2 or more images. No significant change in dimensions was found in the patients whose follow-up images was evaluated. The clinical history of the patients was evaluated. Presenting complaints and indications for brain MRI were analyzed. The complaints of patients at the time of admission could not be obtained in 45 cases. Of the patients, 536 (71.4%) presented to the hospital with headache, 43 (5.7%) with seizures, 40 (5.3%) with dizziness, 20 (2.7%) with numbness, 16 (2.1%) with forgetfulness, 13 (1.7%) with

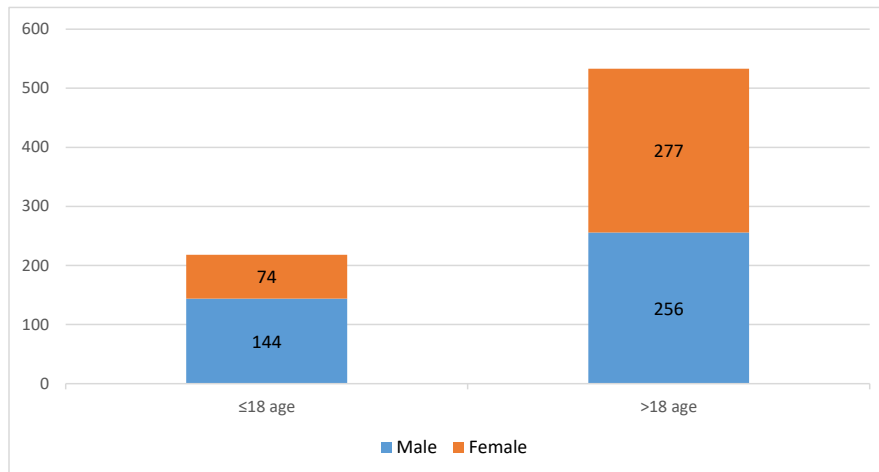


Figure 1. Age and sex distribution

Table 1. Distribution according to arachnoid cyst localization

Localization	Number of cases	%
Posterior fossa	330	44
Sylvian fissure	226	30
Cerebral convexity	100	13.3
Other	30	4
Multiple locations	65	8.7

Table 2. Arachnoid cysts with multiple localization

Number of localizations	Number of cases	%
2	65	87.8
3	8	10.8
4	1	1.4

syncope, 11 (1.5%) with nausea and vomiting, 7 (0.9%) with tremors, 4 with motor deficits, 4 with growth retardation, 4 with increased head circumference, 2 with ataxic gait, 1 with tinnitus, 1 with speech disorder, and 1 with psychiatric symptoms.

Surgical procedures were performed in six patients. Five patients were aged ≤ 18 years and one was in the >18 years group. In terms of sex distribution, five patients were men and one was a woman. Four patients had Galassi type 3 arachnoid cyst, one had type 2 cyst, and the one had an arachnoid cyst located in the quadrigeminal cistern. When the surgical indications of the patients were analyzed, two underwent surgery for hydrocephalus, three underwent surgery for accompanying signs of increased intracranial pressure (ICP), and one underwent surgery for complaints of growth retardation and speech disorder. A cystoperitoneal shunt was placed in three patients and a ventriculoperitoneal shunt was placed in two patient. In one patient, hematoma was drained owing to spontaneous subdural hematoma.

DISCUSSION

Arachnoid cysts are benign mass lesions, usually congenital in origin, containing CSF-like substance and surrounded by an arachnoid-like membrane. These common lesions are often detected incidentally owing to the increased use of neuroimaging. The exact etiology and natural history of these lesions are not well defined. Therefore, to the best of our knowledge, optimal treatment guidelines are yet to be established. Most cases are asymptomatic and may remain asymptomatic for life. In some cases, there is an increase in the size of the lesion, while in a very few cases, it may spontaneously resolve. Surgical treatment may be required in symptomatic patients with enlarging cysts or in those with bleeding and obstructive hydrocephalus (7). The patients who were detected to have arachnoid cysts in our university hospital, which is the only tertiary care hospital in the Eastern Mediterranean region serving a population of ~ 2 million, with patients presenting from the surrounding provinces of Osmaniye, Adiyaman, Şanlıurfa, and Antakya, were mostly asymptomatic. Arachnoid cysts in these patients were detected incidentally during the investigation of another etiology. The need for urgent surgical intervention because of progression in the cyst size, obstructive hydrocephalus, and hemorrhage was found in very few patients. The first comprehensive study on the prevalence of arachnoid cysts was conducted by Becker *et al.* who assessed the brain CT scans of 27187 patients, reporting a prevalence of arachnoid cysts of 0.32% (8). Al-Holou *et al.* repeated their study on the prevalence of arachnoid cysts involving adults. The study included 47417 patients

who underwent brain MRI between 1997 and 2009. In this series, arachnoid cysts were found in 661 patients and the prevalence was reported as 1.4%. In this series, arachnoid cysts were found in 356 (1.8%) of 20327 men and 305 (1.1%) of 28090 women (9).

This study largely reflects the patient population in the Eastern Mediterranean region, wherein the prevalence of arachnoid cysts of the general population was 2.5, 5.3% in patients aged ≤ 18 years and 2% in patients aged >18 years. On examining the relevant literature, the prevalence of arachnoid cysts was higher in our study for the general population and age groups. In a case series of adult patients with arachnoid cysts, Al-Holou *et al.* reported that the cyst was located in the middle fossa in 237 (34%) patients, retrocerebellar region in 232 (33%) patients, cerebral convexity in 98 (14%) patients, and cerebellopontine corner in 48 (7%) patients (8). Although the most commonly reported localization is the middle fossa, the incidence of the localization of arachnoid cysts in the posterior fossa was 44% in our study. We believe that multifactorial causes, in which environmental causes are also at the forefront, should be considered in addition to genetic characteristics of individuals in our region. The fact that the population in our region in general is socioeconomically behind than other regions and that it is one of the main centers receiving migration from northern Syria may have negative repercussions on prenatal maternal nutrition and consequently on the development of neural tissues and brain meninges in fetal life. The presence of Turkey's largest Afşin-Elbistan thermal power plant in our region, and the fact that this may have negative effects on pregnant women, is another issue that should be emphasized.

The treatment of arachnoid cyst remains unclear. Because of the fact that the cyst size remains constant in the majority of cases, most patients are asymptomatic. In addition, surgical morbidity is high, and thus, conservative treatment and follow-up of patients through brain CTs or brain MRIs are recommended. During the follow-up of patients with asymptomatic arachnoid cysts, cases that spontaneously resolve without surgical intervention have been reported (10,11). Although there is considerable controversy regarding the indications for the surgical treatment of asymptomatic arachnoid cysts, a review of the literature reveals that there is a consensus regarding the surgical treatment of symptomatic arachnoid cysts causing seizures, hydrocephalus, increased ICP, neurologic impairment, and complications with hemorrhage in the cyst or subdural space (12-16). Some authors, who are in the minority, have stated that all arachnoid cysts cause a mass effect and potentially compress the surrounding adjacent brain structures even if they are asymptomatic and should

be treated surgically to avoid the risks of cyst rupture and intracystic or subdural hemorrhage (14-15). In addition to these results, the relationship between these symptoms and arachnoid cyst should be evaluated in detail and objective criteria should be used to decide surgical treatment (17).

The aim of surgical treatment for arachnoid cysts is to establish a connection between the cyst and the anatomical corridors of CSF or to place a shunt through the cyst or ventricle to other spaces where CSF can be absorbed. Surgical techniques for the treatment of arachnoid cysts include microsurgical excision, cysto-peritoneal shunt, endoscopic ventriculocystostomy or ventriculocisternostomy, stereotactic cystoventricular shunting, and stereotactic intracavitary irradiation. However, there is still no clarity regarding the selection of the most appropriate approach among these (17).

In conclusion, we suggest that advanced imaging methods, electroencephalography (EEG), video EEG, single photon emission CT, neuropsychiatric evaluation, and genetic tests, if necessary, should be planned in appropriate patients along with the necessary anamnesis, physical examination, and laboratory findings for patients diagnosed with arachnoid cysts, especially in symptomatic patients for whom surgical intervention is undecided, and objective data should be used in the surgical decision of these patients.

In terms of the surgical technique to be applied, we suggest that the most appropriate surgical technique should be decided by evaluating the size and localization of the arachnoid cyst, its relationship with the cisterns, presence of hydrocephalus, experience of the surgeon, and additional comorbidities of the patient.

Herein, we aimed to determine the incidence of arachnoid cysts in our region as there are very few studies in the literature. As the only tertiary care hospital in the Eastern Mediterranean region, serving a population of ~2 million people, the data were obtained retrospectively by reviewing a large number of patients. When the literature was analyzed, our study ranked second among the studies with a large number of cases in the literature, involving 30073 cases.

Such incidence studies can be conducted separately for all regions in our country. With multicenter studies in which the data are combined, the true incidence of arachnoid cysts in our country can finally be revealed. Whether the approach modalities, follow-up, and treatment principles of these lesions are different between regions should be the main subject of future studies and priority should be given to establishing a nationwide consensus, especially in surgical indications and surgical techniques.

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Ethical approval: This study was approved by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Scientific Research Ethics Committee dated 29.11.2022 and numbered 06. International Helsinki principles were followed in the study.

Contribution Declaration: This study is thesis of the corresponding author.

REFERENCES

1. Clemenceau S, Carpentier A. Kystes arachnoïdiens intracrâniens. Mise au point [Intracranial arachnoid cysts. A review]. *Rev Neurol (Paris)*, 1999;155(8):604-608.
2. Bright R. Report of Medical Cases selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Morbid Anatomy. Vol II: Diseases of Brain
3. Choi JU, Kim DS. Pathogenesis of arachnoid cyst: congenital or traumatic? *Pediatr Neurosurg* 1998;29(5):260-266.
4. Rengachary SS, Watanabe I. Ultrastructure and pathogenesis of intracranial arachnoid cysts. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1981;40(1):61-83.
5. Cagnoni G, Fonda C, Pancani S, Pampaloni A, Mugnaini L. Intracranial arachnoid cysts in pediatric age. *Pediatr Med Chir* 1996;18:85-90
6. Zee CS. Extra axial mass lesions. In: Zee CX, editor. *Neuroradiology*. New York: McGraw-Hill;1996 p.193-195.
7. Wang C, Liu C, Xiong Y, Han G, Yang H, Yin H, et al. Surgical treatment of intracranial arachnoid cyst in adult patients. *Neur India* 2013;61:60-64.
8. Becker T, Wagner M, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Nadjmi M. Do arachnoid cysts grow? *Neuroradiology* 1991;33:341-345.
9. Al-Holou WN, Terman S, Kilburg C, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. *J Neurosurg* 2013;118:222-231.
10. Cokluk C, Senel A, Celik F, Ergur H. Spontaneous disappearance of two asymptomatic arachnoid cysts in two different locations. *Minim Invasive Neurosurg* 2003;46(2):100-112.
11. Beltramello A, Mazza C. Spontaneous disappearance of a large middle fossa arachnoid cyst. *Surg Neurol* 1985 ;24(2):181-183.
12. Kim M-H. The role of endoscopic fenestration procedures for cerebral arachnoid cysts. *J Korean Med Sci* 1999;14:443-447.
13. Schroeder HWS, Gaab MR, Niendorf W-R. Neuroendoscopic approach to arachnoid cysts. *J Neurosurg* 1996;85:293-298.
14. Geissinger JD, Kohler WC, Robinson BW, Davis FM. Arachnoid cysts of the middle cranial fossa: surgical considerations. *Surg Neurol* 1978;10:27-33.
15. La Cour F, Trevor R, Carey M. Arachnoid cysts and associated subdural hematoma: Observations on conventional roentgenographic and computerized tomographic diagnosis. *Arch Neurol* 1978;35:84-89.
16. Naidich TP, McLone DG, Radkowski MA. Intracranial arachnoid cysts. *Pediatr Neurosci* 1985-1986;12(2):112-22.
17. Sommer IE, Smit LM. Congenital supratentorial arachnoidal and giant cysts in children: a clinical study with arguments for a conservative approach. *Childs Nerv Syst* 1997;13:8-12.
18. Cincu R, Agrawal A, Eiras J. Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(10):837-843.

Evaluation of The Effects and Side Effects of Topical Clobetasol 0.05% and Topical Anthralin Treatment in Alopecia Areata with Phototrichogram

Alopesi Areata'da Fototrikogram ile Topikal Klobetasol 0.05% ve Topikal Antralin Tedavisinin Etki ve Yan Etkisinin Takibi

Aydan YAZICI¹, Şükrü BALEVİ²

¹ Aydın Atatürk State Hospital, Department of Dermatology, Aydın, Türkiye

² Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Alopecia areata (AA) skarsız saç kaybıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AA'lı hastalara uygulanan topikal anthralin ve topikal klobetasol propiyonat tedavisinin etki ve yan etkilerini fototrikogramla araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Alopecia areata'lı 40 hasta çalışmaya alındı ve randomize olarak iki gruba ayrıldı. 20 hasta topikal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon, 20 hasta topikal antralin tedavisi kullandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme fototrikogram ile yapıldı.

Bulgular: Üç ay sonunda tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, klobetasol 17-propionat %0,05 uygulanan hastaların 7'sinde (%35) yetersiz yanıt, 8'inde (%40) kısmi yanıt, 5'inde (%25) kozmetik yanıt olduğu görüldü. Lokal antralin grubundaki hastaların 4'ünde (%20) yetersiz yanıt, 8'inde (%40) kısmi yanıt, 8'inde (%40) kozmetik yanıt gözlemlendi. Lokal antralin grubunda kozmetik yanıt oranı daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark yoktu ($p=0,470$). Topikal antralin grubunda tedaviye yanıt vermeyen hasta oranı daha düşüktü ancak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). Tedavisi 6 ay boyunca değişmeyen hastalarda lokal klobetasol 17-propionat %0,05 alan 13 (%65) hastanın 6'sında (%46,1) ve 10 (%62,5) hastada kozmetik yanıt gözlemlendi. Lokal antralin alan 16 (%80) hastada gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$). Lokal klobetasol 17-propionat %0,05 tedavisine yanıt vermeyen ve antralin tedavisine geçen hastalarda tedavi başarısı, tedavi değişikliği yapılan diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,026$). Öte yandan 6 aylık süre sonunda her iki ilacın da mm² başına saç kökü sayısı (NH), saç yoğunluğu (HD), anagen oranı (AR) ve telogen oranı (TR) artışına anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya çıktı ($p=0,148$).

Sonuç: Topikal klobetasol 17 propionat %0,05 losyon ve topikal antralin tedavisi, yama tarzı AA tedavisinin güvenli ve etkili bir şeklidir. Her iki ilaç karşılaştırıldığında topikal klobetasol 17 propionat %0,05 losyona yanıt vermeyen hastalarda topikal antralin tedavisine geçildiğinde tedavi başarısının istatistiksel olarak üstün olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçları ve literatür taramaları bu iki ilacın etkinliği açısından daha geniş hasta serileri ile çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Alopecia areata, topikal anthralin, topikal klobetasol, fototrikogram

Abstract

Objective: Alopecia areata (AA) is a chronic inflammatory disease characterized by non-scarring hair loss. In this study, we aimed to investigate the effects and side effects of topical anthralin and topical clobetasol propionate treatment in patients with AA using a phototrichogram.

Material and methods: The study included 40 patients with AA who were randomly divided into two groups: topical anthralin (n=20) and clobetasol 17-propionate 0.05% (n=20). Phototrichogram values were assessed before and after treatment.

Results: An evaluation of treatment response at the end of three months indicated inadequate response in 7 (35%), partial response in 8 (40%), and cosmetic response in 5 (25%) of the patients in the clobetasol 17-propionate 0.05% group as opposed to inadequate response in 4 (20%), partial response in 8 (40%), and cosmetic response in 8 (40%) of the patients in the local anthralin group. Although the cosmetic response rate was higher in the local anthralin group, there was no significant difference ($p=0.470$). The rate of patients unresponsive to treatment was lower in the topical anthralin group, while no significant difference was established ($p<0.05$). In patients whose treatment was not changed throughout the 6 months, cosmetic response was observed in 6 (46.1%) out of 13 (65%) patients who received local clobetasol 17-propionate 0.05% and in 10 (62.5%) out of 16 (80%) patients who received local anthralin and no significant difference was found between the groups ($p=0.379$). Statistically, treatment success was significantly higher in patients who did not respond to local clobetasol 17-propionate 0.05% treatment and were converted to anthralin treatment than those who underwent a treatment change ($p=0.026$). On the other hand, at the end of the 6 months, it was revealed that both drugs had no significant effect on the increase in the number of hair follicles per mm² (NH), hair density (HD), anagen rate (AR), and telogen rate (TR) values ($p=0.148$).

Conclusion: Topical clobetasol 17 propionate 0.05% lotion and topical anthralin treatment is a safe and effective form of patchy AA treatment. When both drugs were compared, treatment success was statistically superior when switched to topical anthralin treatment in patients who did not respond to topical clobetasol 17 propionate 0.05% lotion. The results of our study and literature reviews indicate the necessity of studies with larger patient series in terms of the effectiveness of these two drugs.

Keywords: Alopecia areata, topical anthralin, topical clobetasol, phototrichogram

Correspondence: Aydan YAZICI, Aydın Atatürk State Hospital, Department of Dermatology, Aydın, Türkiye

Phone: +90 5072346021 **e-mail:** E-mail: yaziciaydann@gmail.com

ORCID No (respectively): 0009-0002-2246-7755, 0000-0002-8013-8098

Submission date: 06.12.2023

Acceptance date: 25.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1309717

INTRODUCTION

Alopecia areata (AA) is an organ-specific autoimmune disease characterized by progressive, non-scarring hair loss, affecting both genders equally. Although environmental factors and genetic predisposition are considered to be effective in the onset of the disease, its exact etiology remains unknown. AA is a T cell-mediated autoimmune phenomenon that may affect all hair follicles. Factors affecting the response of the disease to treatment include age of onset, diffuseness of hair loss, family history, and presence of comorbidities, ophiasis, and atopy. All the treatments given to AA patients control the disease and provide a palliative effect. In contrast, all the local treatments of AA have no systemic effect on the disease and have a limited effect on the disease area (1-4).

Phototrichogram has become popular as a noninvasive method in the differential diagnosis of hair diseases, allowing for differentiation of vellus and terminal hair, assessment of hair density, easy calculation of the anagen-to-telogen ratio, and detection of drug-related side effects (5). Topical and intralesional steroids and topical immunotherapy are recommended as the first choice therapies in the treatment of mild and moderate AA in numerous evidence-based and consensus-based guidelines (6-8). Studies conducted on topical clobetasol propionate have suggested this drug as an effective treatment for AA (9,10). Likewise, anthralin was proposed as a viable option for the treatment of AA after the discovery of its effect on local irritant dermatitis in 1979. Moreover, despite its local side effects, this drug is used locally in the treatment of AA (11-13).

In this study, we compared the effects and side effects of topical anthralin and clobetasol 17-propionate 0.05% in patients with AA, using phototrichogram.

MATERIALS AND METHODS

The study designed as experimental. 40 patients with multilocal AA were included in the study. Clobetasol 17-propionate 0.05% was used by 20 patients (Group I) and anthralin was used by 20 patients (Group II). Patients were selected from among those who had no history of topical or systemic treatment, regardless of age and disease duration. Patients with alopecia totalis (AT) and alopecia universalis (AU) were not included in the study. In all patients, presence of atrophy was investigated by clinical examination. All the patients applied their treatments at home. Prior to the treatment, the initial phototrichogram of the alopecia area (round, bald patch on the scalp) was obtained with Grimed Microsoft WDM Image Capture (Win 32) and Scalar USB microscope M2 macrolens of the dermatoscope. For phototrichogram imaging, using a patch punched out

into 1-cm by 1-cm squares at a thickness of 1 mm, the hair follicles were cut 1 mm above the skin, dyed with a dye within three days, made to rest for 12 minutes, and then cleaned with an alcohol-containing substance and photographed. After the initiation of the treatment, both patient groups were evaluated in terms of increase in parameters including number of hair follicles per mm² (NH), hair density (HD), anagen rate (AR), and telogen rate (TR) at month 3 and 6. The treatment response was classified as inadequate (absence of change along with persistence of alopecic patch, growth of vellus hair alone, or presence of sparse, sporadic pigmented or non-pigmented hair), partial (terminal hair growth of less than 75% in the alopecia area), and cosmetic (terminal hair growth of more than 75% in the alopecia area).

Based on these phototrichogram images, the effects and side effects of drugs (itching, erythema, discoloration, burning for anthralin); (papules, pustules telangiectasia and atrophy for clobetasol 17-propionate [0.05%]) were evaluated for each patient.

Clobetasol 17-propionate applied both in the morning and evening to the patients whose skin involvement area less than 20%. Anthralin 0.5% in petrolatum was applied an average amount of 0.5-1 fingertip units (FTUs) onto the alopecia area so as to form a layer on the area and then to wait for 20 minutes before washing the area with plenty of water, with the total application time limited to 120 min. The patients' treatment responses were evaluated at the end of 3 months.

In patients using anthralin, the concentration was increased to 1% after observing partial and cosmetic response to topical anthralin 0.5% for another 3 months. If partial or cosmetic response was achieved in patients using topical clobetasol 17-propionate 0.05%, this treatment was applied for another 3 months.

At the end of 3 months, the treatment was changed in the patients with inadequate response. In patients using anthralin treatment was converted to clobetasol 17-propionate. In the other group clobetasol 17-propionate was converted to anthralin 0.5% for 3 months. We evaluated side effects of anthralin and clobetasol 17-propionate during the treatment.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptives were expressed as mean \pm standard deviation (SD). In the comparison of continuous variables, t-test was used for data with normal distribution and Mann-Whitney U test was used for data with nonnormal distribution.

Categorical variables were compared using Pearson's Chi-squared test. Phototrichogram values obtained at month 3 and 6 were compared using Wilcoxon signed-rank test and the changes between these two time points were evaluated using univariate covariance analysis. A p value of <0.05 was considered significant.

Our study was reviewed according to the "Helsinki Declaration" and "Good clinical practice guideline" and was prepared "duly" according to the guideline. Ethics committee approval was granted from Selçuk University Meram Faculty of Medicine Ethics Committee (Decision no: No: 2007/070; date: 02/05/2007).

RESULTS

The study included 40 patients who completed the treatment and follow-up periods. The results indicated no significant difference between the two groups with regard to age and gender and disease duration. No significant difference was found between the two disease duration means, according to the paired sample t test results ($t: -.831; df: 19; p > 0.000$). Demographic characteristics of the patients are shown in **Table 1**.

An evaluation of treatment response at the end of three months indicated inadequate response in 7 (35%), partial response in 8 (40%), and cosmetic response in 5 (25%) of the patients in the clobetasol 17-propionate 0.05% group as opposed to inadequate response in 4 (20%), partial response in 8 (40%), and cosmetic response in 8 (40%) of the patients in the local anthralin group. Based on the findings, it was observed that the local anthralin group exhibited a higher rate of cosmetic response. In contrast, the topical anthralin group exhibited a lower rate of inadequate response compared to the other group. However, the partial response rate was similar in both groups. Nevertheless, there was no statistically significant difference observed between the treatment types and the patients' responses to these treatments ($p > 0.05$, Chi-Square = 1.510; $df = 2$).

Table 2 presents the four parameters assessed before the treatment and at three months of the treatment in both groups, including number of hair follicles per mm^2 (NH), hair density (HD), anagen rate (AR), and telogen rate (TR). In both groups, all four parameters showed a significant increase ($p < 0.05$ for all).

Table 1. Demographic characteristics

Variable		Clobetasol 17-propionate 0.05%		Topical Anthralin	
Age (years)	Mean \pm SD	26.04 \pm 9.86		20.4 \pm 9.53	
	Median	24.5		20	
	Range	7-50		7-40	
Variable		n	%	n	%
Gender	Female	11	55	10	50
	Male	9	45	10	50
Family history	Yes	4	20	5	25
	No	16	80	15	75
Disease duration (days)	Mean \pm SD	122.8 \pm 210.33		78.7 \pm 77.54	
	Median	45		60	
	Range	3-720		15-360	

Table 2. Clinical parameters

	Clobetasol 17-propionate 0.05%			Topical anthralin		
	Pre-treatment	Month 3	p	Pre-treatment	Month 3	p
NH	19.6 \pm 5.1	29.8 \pm 11.4	<0.001	20.1 \pm 5.8	32.8 \pm 11.9	<0.001
HD	31 \pm 7.7	44.7 \pm 18.7	0.005	30.9 \pm 9.0	55.1 \pm 20.1*	<0.001
AR	11.0 \pm 8.1	22.6 \pm 12.2	0.002	12.0 \pm 7.5	24.6 \pm 10.8	<0.001
TR	88.9 \pm 8.1	77.3 \pm 12.2	0.002	88.0 \pm 7.5	75.9 \pm 10.6	<0.001

NH: Number of hair follicles per mm^2 , HD: Hair density, AR: Anagen rate, and TR: Telogen rate, $p < 0.05$

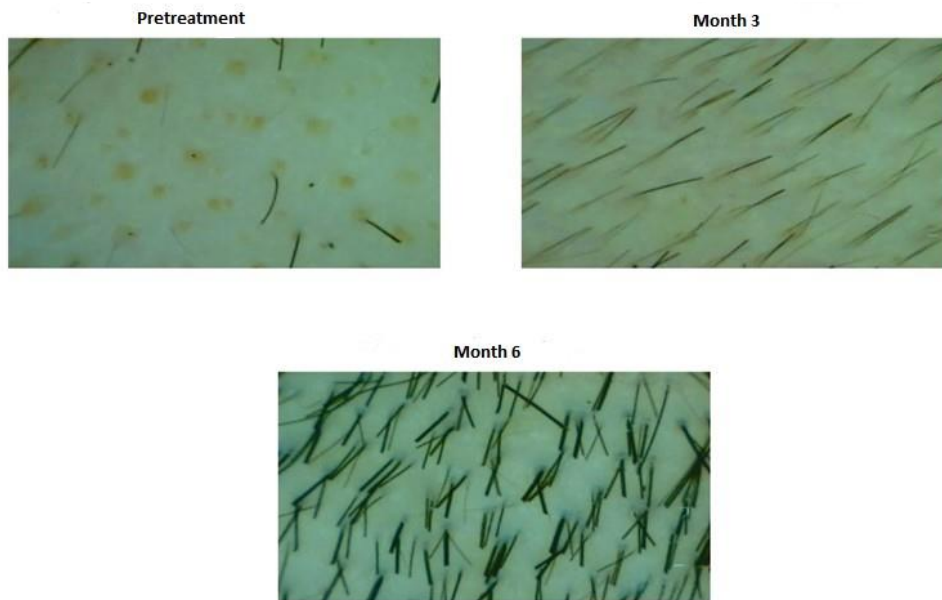


Figure 1. Phototrichogram images showing cosmetic response in a patient

In patients whose treatment was not changed throughout the 6-month period, cosmetic response was observed in 6 (46.1%) out of 13 (65%) patients who received local clobetasol 17-propionate 0.05% and in 10 (62.5%) out of 16 (80%) patients who received local anthralin and no significant difference was found between the groups ($p=0.379$).

A total of four patients (20%) who did not exhibit a positive response to local anthralin treatment were afterwards switched to clobetasol 17-propionate 0.05% treatment. Among these patients, one of them (25%) had a partial response following the treatment shift. In contrast, a total of 7 patients, accounting for 35% of the sample, who did not exhibit a reaction to the application of topical clobetasol 17-propionate 0.05%, were then switched to topical anthralin. Among these patients, a cosmetic response was noted in 2 individuals, representing a response rate of 28.6%. According to statistical analysis, there was a substantial increase in treatment success among patients who did not exhibit a response to local clobetasol 17-propionate 0.05% treatment and then switched to anthralin treatment, in comparison to other patients who underwent a shift in treatment ($p<0.05$, Chi-Square =7.399; df.=2).

On the other hand, at the end of the 6-month period, it was revealed that both drugs had no significant effect on the increase in NH, HD, AR, and TR values ($p=0.148$).

When the patients were evaluated with respect to side effects due to anthralin at the end of 6 months; in 20 patients discoloration, in 8 patients erythema, in 7 patients burning, in one patient papule were detected.

Erythema, burning and papule were disappeared during the treatment. When topical clobetasol 17-propionate 0.05% using patients were assessed in 2 patients atrophy, in 2 patients papule, in 2 patients pustule and in 2 patients telangiectasia were detected. No serious side effects were detected in any of the patients that would require interrupting the treatment.

DISCUSSION

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease that targets hair follicles in the anagen phase and is characterized by non-scarring hair loss (14). All topical treatments in AA affect only the treatment area and do not have systemic effects (6-8). In the present study, we compared the efficacy and side effects of topical clobetasol 17-propionate 0.05% and topical anthralin (0.5-1%) were compared in patients with patch-type AA.

Numerous studies have reported on cosmetic improvement in AA patients receiving topical anthralin treatment (11,15,16). In a retrospective study conducted in pediatric patients, at least 50% regrowth of hair was observed in 68% of the patients (13). In another prospective study conducted in patients receiving anthralin 1%, partial or complete response was observed in 70% of patients at 12-month follow-up (17). In our local anthralin group, cosmetic improvement occurred in 40%, partial improvement occurred in 40%, and inadequate response was observed in 20% of the patients at the end of three months. These rates implicate that local anthralin achieved remarkably high response rates within a short period of time.

Durdu *et al.* reported that the combination of dinitrochlorobenzene (DPCP) and 0.5% anthralin was more effective than the use of DPCP alone (18). In a retrospective study, Nasimi *et al.* detected 41% hair regrowth following the addition of anthralin to the treatment in patients that did not respond to DPCP (19). In our study, cosmetic response was obtained in 2 (28.5%) out of 7 patients (35%) that did not respond to topical clobetasol 17-propionate 0.05% treatment after 3 months of anthralin treatment. Taken together, these findings suggest that topical anthralin therapy can be recommended as a combination therapy in refractory patients.

To our knowledge, there have been very few studies using anthralin alone. Moreover, in studies with anthralin, significant differences have been observed in terms of the efficacy of anthralin (11,15-29). These differences could be associated with the different definitions of cosmetic improvement proposed in those studies and also with the evaluation of different patients groups in a single study. In our study, we treated patients with patch-type AA alone.

Although side effects such as excessive itching, desquamation, local pyoderma, and regional lymphadenopathy have been reported in some studies in the literature (16,20,21), no such side effects or irritation that could cause cessation or termination of the treatment were observed in our patients. Additionally, in the local anthralin group, no allergic reaction occurred in any patient, while only mild irritation symptoms were observed at the beginning of the treatment and all of them disappeared after the treatment.

Literature reviews indicate that there are few studies on the effects of topical corticosteroids in the treatment of AA and the effects of these drugs remain controversial (9,10,23,24,28). In our study, the cosmetic response rate was higher in the local anthralin group compared to the topical clobetasol 17-propionate 0.05% group, though no significant difference was established. However, the partial response rate was the same in both groups. Some authors argue that the effect of anthralin is not superior to that of placebo (22,23). In a study conducted with patients that applied fluocinolone acetone cream twice a day for six months, successful results were reported in 61% of the cases. Additionally, no irritant or allergen dermatitis developed in any patient, while localized acneiform eruptions developed in 18% of the patients (22). Accumulating evidence suggests that very potent topical corticosteroids should be used for at least three months and continued if effective (7,8). In a multicenter study with limited patch-style AA (less than 26% hair loss), it was reported that applying Betamethasone Valerate 0.12% foam twice a day for 12

weeks provided significantly better outcomes compared to Betamethasone Dipropionate 0.05% lotion and that Betamethasone Valerate 0.12% foam achieved a hair regrowth rate of 27% at the end of 8 weeks (24). In our study, in line with the literature, cosmetic response was achieved in 25% in the local clobetasol 17-propionate 0.05% group.

In our study, an evaluation of the correlation between the duration of disease and response rate showed that as the duration of the disease increased, the response rate decreased in both drug groups and that the effect of drug on NH, HD, AR, and TR decreased as the duration of disease increased. In similar studies, dinitrochlorobenzene (DNCB), topical minoxidil, intralesional corticosteroid, and topical azelaic acid have been shown to provide a response rate of 22-68%, 0-52%, 65-95%, and 53.3%, respectively (16,20,25-28). Although these rates are higher than those obtained by topical anthralin and topical clobetasol 17-propionate 0.05% in our study, they are contradictory and the use of those drugs is limited due to their side effects, application difficulties, and high financial costs. By contrast, both topical anthralin and topical clobetasol 17-propionate 0.05% have been shown to be safe and effective treatment options in patch-type AA and it has also been suggested that better results can be obtained by adding different formulations and occlusion procedures that promote skin penetration and access to the hair bulb to topical corticosteroid application (28).

In our study, no statistical superiority could be determined between topical clobetasol 17-propionate 0.05% and topical anthralin for the treatment of patch-type AA. Despite this, the anthralin treatment that was applied to patients unresponsive to topical clobetasol 17-propionate 0.05% treatment was found to be partially superior over topical clobetasol 17-propionate 0.05% treatment that was applied to patients unresponsive to anthralin treatment. Accordingly, it is advisable that topical anthralin may be preferred as a treatment option for patients that do not respond to topical clobetasol 17-propionate 0.05% treatment.

In conclusion, the treatment to be applied in AA patients should be an effective, easy to apply, and cost-effective treatment with minimal side effects. Accordingly, topical clobetasol 17-propionate 0.05% and topical anthralin patch seem to be viable options in AA treatment. Additionally, topical anthralin treatment may be a useful option in patients unresponsive to topical clobetasol 17-propionate 0.05% treatment. Based on these results and literature reviews, further studies with larger patient series are needed to substantiate the effectiveness of these two drugs.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Support: The authors declare no financial support.

Ethical Approval: Ethics committee approval was granted from Selçuk University Meram Faculty of Medicine Ethics Committee (Decision no: No: 2007/070; date: 02/05/2007) and International Helsinki Principles were followed. An informed consent was obtained from the participants.

REFERENCES

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disease of hair. *Dermatology*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.1099-140.
- Dawber RPR, Berker de D. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds.). *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1998. p.2869-973.
- Forslind B. Structure and function of the hair follicle. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, editors. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management*. 1st ed. London, Martin Dunitz Ltd; 2000.p.3-15.
- Sinclair R, Banfield C, Dawber RPR. *Handbook of disease of the hair and scalp*, Blackwell Science; 1999.p.3-23.
- Hoffmann R. TrichoScan, a GCP-validated tool to measure hair growth. *JEADV* 2008; 22: 101–136.
- Olsen E, Hordinsky M, Price V, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines–part II. *Jaad*. 2004;51(3):440-447.
- Messenger A, Mckillop J, Farrant P, McDonagh A, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia Areata 2012. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):916-926.
- Ramos M, Anzai A, Duque-Estrada B, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata – Brazilian society of dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95:39-52
- Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:1297-1303.
- Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatol Treat*. 2012;23:6, 410-420.
- Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol*. 1979;115(10):1254-1255
- Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):e449-e460.
- Özdemir M, Balevi A. Bilateral half-head comparison of 1% anthralin ointment in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol*. 2017;34 (2):128-132
- Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013;16:S13–5.
- Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Derm* 1985;24: 606-7.
- Fiedler-Weiss V, Buys C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:1491-3.
- Wu SZ, Wang S, Ratnaparkhi R, Bergfeld WF. Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: A retrospective study of 37 patients. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:817–820.
- Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:640–50.
- Nasimi M, Ghandi N, Abedini R, Mirshamsi A, Shakoei S, Seirafi H. Efficacy and safety of anthralin in combination with diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata: A retrospective case series. *Arch Dermatol Res*. 2019;311:607–13.
- Saşmaz Sezai, Arıcan Ö. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:403-6.
- Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ et al. Treatment of resistant alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990;126:756
- Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:306- 16.
- Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000;136:1276-7
- Mancuso G, Balducci A, Casadio C, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to- moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator- blinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42:572–5.
- Fiedler VC: Alopecia areata: A review of therapy, efficacy, safety and mechanism. *Arch Dermatol* 1992;128:1519
- Rokhsar CK, Shupack J L, Vafai J J, Washenik K: Efficacy of topical sensitizers in treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:751-61.
- White SI, Friedmann PS. Topical minoxidil lacks efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1985;121:591.
- Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate %0.05 foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1243-7.

Geriatrik Hastalarda Kas İskelet Sistemi Kaynaklı Ağrılarının Uyku Kalitesi ve Depresyon Üzerine Etkisi

The Effect of Musculoskeletal Pain on Sleep Quality and Depression in Geriatric Patients

Mustafa TUNA¹, Oğuz PEKER²

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Yaşlı hastalarda kas iskelet sistem ağrısının olması günlük yaşam aktivitelerinin ve fiziksel performanslarının bozulmasına neden olabilmektedir. Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmesi ve kronik vücut ağrısının olması kişilerin duygudurumunu ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu çalışmada yaşlı bireylerde kas iskelet sistemi kaynaklı ağrının uyku kalitesi ve depresyon üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 65 yaşından büyük ve kas iskelet sistem ağrısı olan 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Kas iskelet sistem ağrısı için Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistem Anketi ve Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanıldı. Uyku kalitesi için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve depresyon için Hamilton Depresyon Ölçeği kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %63,5'inde hafif depresyon var iken %36,5'inde depresyon saptanmadı. Hastaların %20,8'inin uyku kalitesi iyi düzeyde iken, %79,2'sinin ise uyku kalitesi kötü idi. Hastaların VAS ortalaması 6,5±2,1 idi. Hafif depresyonu olanların VAS skoru depresyonu olmayanların skorundan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,023$). Hafif depresyonu olanların uyku kalitesinin iyi olma oranı (%0) depresyonu olmayanların uyku kalitesinin iyi olma oranından (%57,1) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Yaşlı hastalarda kas iskelet sistem ağrısı depresyon ve uyku bozukluğuna neden olabilir. Çalışmamızda ağrısı olan hastaların depresyon oranlarının daha yüksek ve uyku kalitesi değerlerinin daha bozuk olduğu saptandı.

Anahtar kelime: Depresyon, geriatri, uyku kalitesi

Abstract

Objective: Musculoskeletal pain in elderly patients may cause deterioration in daily activities and physical performance. Daily living activities and chronic body pain may negatively affect mood and sleep quality. In this study, we aimed to investigate the effects of musculoskeletal pain in the elderly population on sleep quality and depression.

Material and methods: 96 patients over the age of 65 who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic and had musculoskeletal pain were included in the study. The Extended Nordic Musculoskeletal Questionnaire and Visual Analog Scale (VAS) were used for musculoskeletal pain. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used for sleep quality and the Hamilton Depression Scale was used for depression.

Result: While 63.5% of the patients had mild depression, 36.5% did not have depression. While 20.8% of the patients had good sleep quality, 79.2% had poor sleep quality. The VAS mean of the patients was 6.5±2.1. The VAS scores of those with mild depression were found to be significantly higher than those without depression ($p=0.023$). The rate of good sleep quality in those with mild depression (0%) was found to be significantly lower than the rate of good sleep quality in those without depression (57.1%) ($p<0.001$).

Conclusion: Musculoskeletal pain in elderly patients may cause depression and sleep disorders. In our study, it was found that patients with pain had higher rates of depression and poorer sleep quality values.

Keywords: Depression, geriatrics, sleep quality

Yazışma Adresi: Mustafa TUNA, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Telefon: +90 5535943315 **e-mail:** mustafa5tuna@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6713-9352, 0000-0001-8353-9543

Geliş tarihi: 20.02.2024

Kabul tarihi: 20.08.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1440606

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de her geçen gün yaşlı nüfus sayısında artış yaşanmaktadır. Bu durum hekimlerin daha çok yaşlı hasta ve bu hastalarda görülen klinik durumlarla karşılaşabileceği anlamına gelmektedir. Yaşlı nüfusun en sık görülen şikâyetlerinden birisi de ağrıdır. Ağrı ister akut ister kronik olsun; yaşlı nüfusun günlük yaşam aktivitesini, fiziksel performansını, duygu durumunu, sosyal aktivitesini ve uyku kalitesini etkileyebilir (1).

Kas iskelet sistemine veya diğer sistemik hastalıklara bağlı yaşlı nüfusta akut ve kronik ağrı oluşabilir. Yaşlı hastalarda oluşan akut ağrıya erken müdahale edilmesi kronik ağrının oluşmasını engelleyecektir. Kronik ağrının etiolojisinde birden çok faktör yer almaktadır ve tedavisi ise akut ağrıya göre daha zor olmaktadır (1). Kronik ağrılı hastalarda ilerleyen süreçte duygu durumunda ve uyku kalitesinde bozulmalar meydana gelebilir. Duygu durumunun ve uyku kalitesinin bozulması da kronik ağrının daha da derinleşmesine neden olabilir. Depresyon ve kronik ağrı arasındaki ilişki iki yönlü ele alınabilir: Ağrı, kişinin ruhsal iyilik durumunu bozabilir. Diğer yandan ruhsal durumdaki düzensizlikler doğrudan ağrının algılanmasını ve ağrı yaşantısını etkileyebilir. Ağrı ve depresyon hastada birlikte görüldüğünde ya kronik ağrının depresyona yol açtığı ya da depresif hastaların ağrı yakınması ile başvurduğu düşünülebilir (2).

Ağrı, depresyon ve uyku kalitesi, genellikle birbirini etkileyen birbirine bağlı faktörlerdir. Araştırmalar, bu değişkenler arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmalar, ağrının depresyona ve uyku bozukluklarına yol açabileceğini ve bu durumların birbirini şiddetlendirebileceğini göstermiştir (3). Örneğin, kronik ağrı uyku kalitesini etkiler ve bu da depresyonu etkiler (4). Dahası, ağrı ve depresyon arasındaki ilişki uyku kalitesi tarafından aracılık edilebilir; düşük uyku kalitesi, artan ağrı yoğunluğu ve müdahalesi ile ilişkilidir (5).

Ayrıca, ağrının depresyon ve uyku kalitesi üzerindeki etkisi osteoartrit, fibromiyalji ve servikal disk hernisi gibi çeşitli bağlamlarda incelenmiştir (6-8). Bu çalışmalar, farklı tıbbi durumlarda ağrı, depresyon ve uyku kalitesi arasındaki karmaşık etkileşimi vurgulamaktadır.

Yaşlı nüfusta sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü oldukça fazladır. Bu hastalıkların yanında kas iskelet sistemi ağrısının eklenmesi günlük yaşam aktivitelerini ve fiziksel performanslarını daha da bozulmasına neden olacaktır. Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmesi ve kronik vücut ağrısının olması da duygu durumunu ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir (9). Bu çalışmamızda yaşlı nüfusun kas iskelet sistem ağrısının uyku kalitesi ve depresyon üzerindeki etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik kurul onayı alındıktan sonra Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 65 yaş üstü hastalar dâhil edildi. Sorulan sorulara cevap veremeyen ve daha önce malignite, diyabet, tiroid hormon bozukluğu, kalp pili, kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği ile otoimmün hastalık, inflamatuvar romatizmal hastalık, HIV, hepatit B, hepatit C, Brucella, Tüberküloz enfeksiyonu öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca serebrovasküler olay, nöromusküler kavşak hastalığı, parkinson hastalığı, multipl skleroz öyküsü, depresyon ve uyku bozukluğu için tedavi alan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dejeneratif eklem hastalığı, kas ve tendon patolojileri ile omurga disk hernilerine bağlı kronik kas iskelet sistem ağrısı olan ve kronik kas iskelet sistem ağrısına neden olmayacak hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastalar dahil edildi.

Hastaların sosyodemografik verileri, kas iskelet sistem ağrısı ve süresi, duygu durumu ve uyku kalitesi sorgulandı. Kas iskelet sistem ağrısı anketleri fiziyatrist tarafından, duygu durumu ve uyku kalitesi psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi. Kas iskelet sistem ağrısı için Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. VAS iyi bilinen, uygulaması kolay bir değerlendirme yöntemidir. 100 mm'lik bir çizginin iki ucundan birine hiç ağrı yok, diğer uca ise çok şiddetli ağrı var yazılır ve hastadan kendi durumunu bu çizgi üzerinde gösterilmesi istenir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir (10).

Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi'nde vücut bölümleri; boyun, omuz, sırt, dirsek, el/el bileği, bel, kalça/uyluk, diz, ayak/bilek olmak üzere 9 bölgeye ayrılmaktadır. Bu bölgelerde son 1 yılda, son 1 ayda ve bugün sorun olup olmadığı, varsa sorunun kaç yaşında başladığı, sorun nedeni ile hastaneye yatma, ilaç alma, iş yerinden hastalık izni alma durumları, görev değişikliği, günlük işlerinde aksama durumunu sorgulanarak değerlendirilir. Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi testinde ağrı sorgulanması yapılırken 'Son 12 ayda bu vücut bölgesinde hiç sorun yaşadınız mı? Eğer yanıtınız "hayır" ise, bir sonraki vücut bölgesine geçin. Eğer yanıtınız "evet" ise lütfen aynı bölge için aşağıdaki sorulara devam edin' şeklinde sorgulanır (11). Bundan dolayı bütün hastaların son 1 yıl içinde ağrısının olduğunu ve son bir ayda ile bu gün ağrısı olan hastaların ise ağrısının sürekli devam ettiğini göstermektedir.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanıma açık, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, 18 sorudan ve 7 bileşenden oluşan, son 1 ayda meydana gelen uyku bozukluklarını ve uyku kalitesini değerlendiren bir indekstir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesinin puanlanması ise; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça

kötü 2, çok kötü 3 olarak yapılmaktadır. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Anket sonucunda çıkan toplam puan 5'in üzerinde ise uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir (12).

Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D), hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için geliştirilen ve 17 sorudan oluşan bir testtir. Ölçeğin uykuya dalma gücü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddelerden oluşur. En yüksek 53 puan alınır ve 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu olduğunu gösterir (13). Çalışmaya alınan hastalara depresyon ve uyku bozukluğu tanısını psikiyatri uzmanı tarafından konulmuştur. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların hepsinde gönüllü onay formu alınmıştır.

Çalışmanın etik kurul onayı, Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2022/HRÜ/22.19.39 karar numarası ile alındı ve çalışmada uluslararası Helsinki Deklerasyon prensiplerine uyuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sözlü ve yazılı gönüllü onam alındı.

İstatiksel Analiz

Analizler SPSSv22.0 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS), ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Çok-

lu grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için G*Power 3.0.18 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) yazılımı kullanıldı. Sistemde "Korelasyon: İkili normal model" parametresi seçildi. Köksal ve ark. yaptığı çalışmadan hareketle, çalışma grubunda korelasyon katsayısı (r) 0.224 olarak kabul edildi. 0,47 etki büyüklüğü, %95 güç ($1-\beta = 0.05$) ve 0,05 alfa seviyesinde (tip I hata) hasta grubu için örneklem büyüklüğü 48 olarak hesaplandı (14). Olası alt grup analizleri için örneklem büyüklüğünün en az 96 olması öngörüldü.

BULGULAR

Çalışmaya 65'i (%67.7) kadın ve 31'i (%32.2) erkek olmak üzere toplam 96 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $74.4 \pm 6,4$ (min=65-maks=91) yıldır. Hastaların %83,3'ünde sistemik hastalık (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi) öyküsü mevcuttu. Hastaların %68.7'si oğlu/kızı ile yaşarken % 31.3'ü eşiyile yaşamaktaydı. Hastaların VAS ortalaması 6.5 ± 2.1 'dir. Hastaların %63.5'inde hafif depresyon var iken %36,5'inde depresyon bulunmamaktadır. Aynı zamanda orta ve ağır depresyonu olan hasta bulunmamaktadır. Hastaların %20,8'inin uyku kalitesi iyi iken %79.2'sinin uyku kalitesi kötü olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma dahil edilen hastaların özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	65	67.7
	Erkek	31	32.3
Yaş, Ort±SS		74.4±6,4	
Sistemik hastalık varlığı (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi)	Evet	80	83.3
	Hayır	16	17.7
Kimle kalıyor	Oğlu/kızı ile	66	68.7
	Eşi ile	30	31.3
VAS, Ort±SS		6.5±2.1	
HDÖ	Depresyon yok	35	36.5
	Hafif depresyon	61	63.5
	Orta depresyon	0	,0
	Ağır depresyon	0	,0
PUKİ	İyi uyku	20	20.8
	Kötü uyku	76	79.2

VAS: Visüel Analog Skala; HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği; PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi; ORT: Ortalama; SS: standart sapma

Çalışmamızda yaşamları boyunca, son bir yılda, bir ayda ve bugün en sık ağrı yaşanan bölgenin dizler olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, işlerin aksamasına, ilaç kullanmasına ve hastaneye yatmasına en sık diz ağrısının neden olduğu saptanmıştır. Ağrının sürekliliğinin en fazla olduğu vücut bölümü dizlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemen hemen hepsinde şikayet Bölgelerindeki Ağrılarının Son 1 Yıldır Var Olduğu Saptanmıştır (Tablo 2).

Omuzda ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%75) omuzda ağrısı olmayanların oranından (%41.2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.019$). Dizinde ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%67.4) dizinde ağrısı olmayanların oranından (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.044$). Dizinden dolayı hastaneye yatmış olanların hafif depresyon oranı (%16.7) dizinden dolayı hastanede yatmayanların oranından (%69.8) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.02$).

Son 12 ayda belde ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%71.4) bel ağrısı olmayanların oranından (%14.3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Son 12 ayda dizinde ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%67.4) dizinde ağrısı olmayanların oranından (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.044$).

Son 1 aya kadar omuzda ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%75) omuzda ağrısı olmayanların oranından (%47.6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.049$). Son 1 ayda dizinde ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%67.4) dizinde ağrısı olmayanların oranından (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.044$).

Bugün boyunda ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%75.9) boyunda ağrısı olmayanların oranından (%45)

anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.028$). Bugün dizinde ağrısı olanların hafif depresyon oranı (%70.5) dizinde ağrısı olmayanların oranından (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.044$). Son 12 ayda sırtında ağrısından dolayı işleri aksayanlarda hafif depresyon görülme oranı (%100) aksamayanların oranından (%56.1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.02$). Dizinde sürekli ağrı olanların %68.3'ünde, sık sık ağrı olanların %75'inde hafif depresyon görülmüş iken ağrının sürekliliği arasında hafif depresyon varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0.029$) (Tablo 3).

Sırtında ağrısı olanlarda iyi uyku görülme oranı (%11.8) sırtında ağrısı olmayanların oranından (%40) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.049$). Sırtında ağrısından dolayı hastaneye yatanlarda iyi uyku görülme oranı (%0) yatmayanların oranından (%20.8) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.012$). Son 12 ayda sırtında ağrısı olanlarda iyi uyku kalitesi görülme oranı (%9.4) ağrısı olmayanların oranından (%41.2) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.021$). Son 12 ayda belinde ağrısı olanlarda iyi uyku kalitesi görülme oranı (%14.3) ağrısı olmayanların oranından (%57.1) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.025$). Son 1 ayda sırtında ağrısı olanlarda iyi uyku kalitesi görülme oranı (%7,1) ağrısı olmayanların oranından (%38.1) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.012$). Bugün sırtında ağrısı olanlarda iyi uyku kalitesi görülme oranı (%7.4) ağrısı olmayanların oranından (%36,4) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.029$). Son 12 ayda sırt ağrısından dolayı doktora gidenlerde iyi uyku kalitesi görülme oranı (%0), gitmeyenlerin oranından (%27.8) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.045$). Son 12 ayda

Tablo 2. Hastaların Kas İskelet Sistemi Problemlerinin Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi Sorgusuna İlişkin Özelliklerin Dağılımları

	Boyun	Omuz	Sırt	Dirsek	El bileği/ el	Bel	Kalça/ uyluk	Diz	Ayak bileği/ ayak	
Bugüne kadar ağrı (%)	71.4	65.3	69.4	38.8	38.8	85.7	51,0	93.9	22.4	
Hastaneye yatma durumu (%)	0	2.0	2.0	0	0	10.2	4.1	12.2	2.0	
Son 12 ay içerisinde ağrı (%)	67.3	61.2	65.3	36.7	34.7	85.7	53.1	93.9	20.4	
Son 1 ay ağrı (%)	63.3	57.1	57.1	36.7	34.7	79.2	51.0	93.9	20.4	
Bugün ağrı (%)	59.2	55.1	55.1	32.7	34.7	77.6	51.0	89.8	20.4	
Son 12 ay işlerin aksaması (%)	14.3	20.4	16.3	4.1	6.1	44.9	32.7	65.3	10.2	
Son 12 ay doktora gitme (%)	32.7	38.8	26.5	14.3	16.3	49.0	38.8	77.6	10.2	
Son 12 ay ilaç kullanma (%)	32.7	38.8	26.5	14.3	20.4	49.0	36.7	77.6	10.2	
Ağrının sürekliliği	Sürekli (%)	42.9	44.9	42.9	26.5	24.5	71.4	36.7	83.7	18.4
	Sık sık (%)	22.4	18.4	12.2	8.2	10.2	12.2	8.2	8.2	2.0
	Nadiren (%)	6.1	2.0	10.2	4.1	4.1	0	2.0	0	0
	Yok (%)	28.6	34.7	34.7	61.2	61.2	16.3	53.1	8.2	79.6

Tablo 3. Bölgelere göre hafif depresyon görülme oranları

		Boyun	Omuz	Sırt	Dirsek	El bileği/el	Bel	Kalça/uyluk	Diz	Ayak bileği/ayak
Bugüne kadar ağrı	Var (%)	68.6	75.0	70.6	68.4	78.9	69.0	72.0	67.4	81.8
	Yok (%)	50.0	41.2	46.7	60.0	53.3	28.6	54.2	0	57.9
	p*	0.223	0.019	0.109	0.551	0.070	0.084	0.196	0.044	0.178
Hastaneye yatma durumu	Var (%)	0	100.0	100.0	0	0	60.0	50.0	16.7	100.0
	Yok (%)	63.3	62.5	62.5	63.3	63.3	63.6	63.8	69.8	62.5
	p*	-	0.441	0.441	-	-	0.873	0.691	0.02	0.441
Son 12 ayda ağrı	Var (%)	69.7	73.3	71.9	66.7	76.5	71.4	69.2	67.4	80.0
	Yok (%)	50.0	47.4	47.1	61.3	56.3	14.3	56.5	0	59.0
	p*	0.180	0,066	0.086	0.707	0.162	0.007	0.375	0.044	0.288
Son 1 ayda ağrı	Var (%)	71.0	75.0	71.4	72.2	76.5	68.4	68.0	67.4	80.0
	Yok (%)	50.0	47.6	52.4	58.1	56.3	40.0	58.3	0	59.0
	p*	0.142	0.049	0.171	0.322	0.162	0.145	0.483	0.044	0.288
Bugün ağrı	Var (%)	75.9	74.1	70.4	75.0	76.5	68.4	68.0	70.5	80.0
	Yok (%)	45.0	50.0	54.5	57.6	56.3	45.5	58.3	0	59.0
	p*	0.028	0.082	0.253	0.235	0.162	0.286	0.483	0.004	0.288
Son 12 ayda işlerin aksamaması	Var (%)	71.4	80.0	100.0	100.0	100.0	68.2	62.5	68.8	80.0
	Yok (%)	61.9	59.0	56.1	61.7	60.9	59.3	63.6	52.9	61.4
	p*	0.628	0.288	0.02	0.526	0.288	0.565	0.938	0.275	0.639
Son 12 ayda doktora gitme	Var (%)	62.5	73.7	84.6	85.7	75.0	58.3	73.7	63.2	100.0
	Yok (%)	63.6	56.7	55.6	59.5	61.0	68.0	56.7	63.6	59.1
	p*	0.938	0.229	0.095	0.238	0.693	0.483	0.229	0.977	0.143
Son 12 ayda ilaç kullanma	Var (%)	62.5	73.7	84.6	85.7	80.0	62.5	72.2	63.2	100.0
	Yok (%)	63.6	56.7	55.6	59.5	59.0	64.0	58.1	63.6	59.1
	p*	0.938	0.229	0.095	0.238	0.288	0.913	0.322	0.977	0.143
Ağrının sürekliliği	Sürekli (%)	76.2	77.3	76.2	69.2	75.0	71.4	72.2	68.3	77.8
	Sık sık (%)	63.6	55.6	83.3	75.0	80.0	66.7	75.0	75.0	100.0
	Nadiren (%)	33.3	100.0	40.0	100.0	50.0	0	100.0	0	0
	Yok (%)	50.0	47.1	47.1	56.7	56.7	25.0	53.8	0	59.0
	p*	0.281	0.196	0.137	0.652	0.555	0.067	0.573	0.029	0.653

*Kikare analizi uygulanmıştır.

sırt ağrısından dolayı ilaç kullananlarda iyi uyku kalitesi görülme oranı (%0), kullanmayanların oranından (%27.8) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.045). Sırtında sürekli ağrı olanların %4,8'inde, nadiren ağrı olanların %40'ında ve ağrısı olmayanların %41.2'sinde iyi uyku kalitesi görülmüş iken ağrının sürekliliği arasında iyi uyku kalitesi varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0.012) (Tablo 4).

Hafif depresyonu olanların VAS skoru depresyonu olmayanların skorundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.023). Diğer parametreler arasında depresyon varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 4).

Hafif depresyonu olanların uyku kalitesinin iyi olma oranı (%0) depresyonu olmayanların uyku kalitesinin iyi olma oranından (%55.6) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.001). Diğer parametreler arasında uyku kalitesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Yaşın ilerlemesiyle birlikte, ağrı duyusunda bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin en önemlisi, ağrı eşiğinin azalmasıdır. Yaşın artmasıyla birlikte, bireylerin ağrıya karşı toleransı azalır ve ağrının kronikleşme olasılığı artar. Bu nedenle, yaşlı hastalarda

Tablo 4. Bölgelere göre iyi uyku görülme oranları

		Boyun	Omuz	Sırt	Dirsek	El bileği/el	Bel	Kalça/uyluk	Diz	Ayak bileği/ayak
Bugüne kadar ağrı	Var (%)	14.3	12.5	11.8	10.5	10.5	16.7	16.0	19.6	9.1
	Yok (%)	35.7	35.3	40.0	26.7	26.7	42.9	25.0	33.3	23.7
	p*	0.124	0.075	0.049	0.278	0.278	0.140	0.496	0.504	0.419
Hastaneye yatma durumu	Var (%)	0	0	0	0	0	40.0	50.0	50.0	0
	Yok (%)	20.4	20.8	20.8	20.4	20.4	18.2	19.1	16.3	20.8
	p*	0.227	0.249	0.012	0.769	0.242	0.395	0.811	0.336	0.730
Son 12 ayda ağrı	Var (%)	15.2	13,3	9.4	11.1	11.8	14.3	19.2	19.6	10.0
	Yok (%)	31.3	31,6	41.2	25.8	25.0	57.1	21.7	33.3	23.1
	p*	0.261	0.156	0.021	0.288	0.459	0.025	0.828	0.504	0.663
Son 1 ayda ağrı	Var (%)	12.9	10.7	7.1	5.6	11.8	15.8	20.0	19.6	10.0
	Yok (%)	33.3	33,3	38.1	29.0	25.0	40.0	20.8	33.3	23.1
	p*	0.141	0.076	0.012	0.070	0.459	0.183	0.942	0.504	0.663
Bugün ağrı	Var (%)	10.3	11.1	7.4	6.3	11.8	15.8	20.0	18.2	10.0
	Yok (%)	35.0	31.8	36.4	27.3	25.0	36.4	20.8	40.0	23.1
	p*	0.068	0.090	0.029	0.135	0.459	0.201	0.942	0.267	0.663
Son 12 ayda işlerin aksamaması	Var (%)	14.3	10.0	0	0	0	22.7	25.0	18.8	20.0
	Yok (%)	21.4	23.1	24.4	21.3	21.7	18.5	18.2	23.5	20.5
	p*	0.664	0.663	0.180	0.465	0.365	0.737	0.709	0.721	0.981
Son 12 ayda doktora gitme	Var (%)	12.5	10.5	0	0	0	20.8	15.8	23.7	0
	Yok (%)	24.2	26.7	27.8	23.8	24.4	20.0	23.3	9.1	22.7
	p*	0.464	0.278	0.045	0.319	0.180	0.942	0.720	0.419	0.569
Son 12 ayda ilaç kullanma	Var	12.5	10.5	0	0	0	16.7	16.7	23.7	0
	Yok	24.2	26.7	27.8	23.8	25.6	24.0	22.6	9.1	22.7
	p*	0.464	0.278	0.045	0.319	0.097	0.725	0.726	0.419	0.569
Ağrının sürekliliği	Sürekli	9.5	9.1	4.8	15.4	8.3	17.1	22.2	19.5	11.1
	Sık sık	18.2	33.3	0	0	0	16.7	0	0	0
	Nadiren	33.3	0	40.0	0	50.0	0	0	0	0
	Yok	35.7	29.4	41.2	26.7	26.7	37.5	23.1	50.0	23.1
	p*	0.227	0.249	0.012	0.769	0.242	0.395	0.811	0.336	0.730

*Kikare analizi uygulanmıştır.

kas iskelet sistemi kaynaklı kronik ağrı sıklığı daha fazladır (1). Çalışmamızda da hastaların tamamının son bir yıl içinde herhangi bir vücut bölgesinde ağrı yaşadığını belirledik.

Ağrının yaşlı hastalar üzerindeki en önemli etkisi, fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve performansın azalmasıdır. Hastalar, ağrı şiddetini azaltmak, tekrar yaralanma ve düşme riskini en aza indirmek için hareket etmeyi kısıtlayabilirler (1). Çalışmamızda, hastaların

yaşamları boyunca en sık ağrı yaşadıkları bölgenin dizler olduğunu tespit ettik. Benzer şekilde, hastaneye yatma, doktora başvurma ve ilaç kullanma nedenlerinin de en sık diz ağrısı olduğunu belirledik. Diğer vücut bölgelerindeki ağrılar uyku kalitesi ve duyu durumunu etkileyebilir, ancak çalışmamızda diz ağrısının, özellikle sürekli olanlarda, duyu durumunu daha fazla etkilediği görüldü. Diz ağrısı, bireylerin günlük aktivitelerini sürdürmelerini zorlaştırabilir. Hareket

Tablo 5. Çeşitli parametrelerin uyku kalitelerinin ve depresyon varlıklarının karşılaştırılması

Sayı		İyi uyku		Kötü uyku		p Sayı	Depresyon yok		Hafif depresyon		p
		%	Sayı	%	Sayı		%	Sayı	%	Sayı	
Cinsiyet	Kadın	13	20	52	80	0.709*	22	33.8	43	66.2	0.478*
	Erkek	8	25.8	23	74.2		14	45.1	17	54.9	
Sistemik hastalık (HT,HL,KAH)	Evet	13	16.2	67	83.8	0.333*	29	36.2	51	63.8	0.961*
	Hayır	6	37.5	10	62.5		6	37.5	10	62.5	
Kimle kalıyor	Oğlu/kız	10	15.2	56	84.8	0.261*	20	30.3	46	69.7	0.180*
	Eşiyle	9	30	21	70		15	50	15	50	
HDÖ	Depresyon yok	20	57.1	15	42.9	<0.001*					
	Hafif depresyon	0	0	61	100						
VAS, ortanca (min-max)		45 (40-90)		70 (0-100)		0.057**	55 (0-100)		80 (30-90)		0.023**
Yaş, ortanca (min-max)		71 (65-78)		72 (65-91)		0.687**	72 (65-89)		72 (65-91)		0.810**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır. HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; KAH: Koroner Arter Hastalığı; HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği; VAS: Visüel Analog Skala, MİN:minimum, MAX: maksimum

kısıtlılığı, bireyin bağımsızlığını kaybetmesine veya günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememesine neden olabilir. Diz ağrısı genellikle gece boyunca rahat bir uyku almayı zorlaştırabilir. Uyku kalitesindeki azalma, kişinin enerji seviyelerini düşürebilir ve duygusal durumlarını etkileyebilir. Bu durumlar yaşlı bireylerde fonksiyon kaybını artırarak kısır bir döngü oluşturabilir. Yaşlı hastalarda fiziksel aktivitenin azalması, kilo artışı ve sarkopeni sıklığında artışa da neden olabilir (15).

Yaşlanma süreci ve kronik hastalıkların belirgin bir sonucu olan ağrı, işlevselliği azaltarak uyku kalitesini bozabilir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, ağrının uyku ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (16). Ağrısı olan yaşlılarda uyku problemlerinin, ağrısı olmayanlara kıyasla daha yaygın olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, sırt ve bel ağrısı olan yaşlılarda kötü uyku kalitesinin, ağrısı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durum, osteoporozla bağlı vertebra kırıkları veya spinal dar kanal gibi nedenlere dayanabilir (17).

Kronik ağrı, yaşlılarda depresyon probleminin önemli bir sonucudur. Literatürde depresyon ile ağrı arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (18). Çalışmamızda da ağrısı olan yaşlılarda hafif düzeyde depresyonun daha sık görüldüğünü tespit ettik. Psikiyatrik hastalıklarda uyku bozukluğu, özellikle depresyonda, yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Depresyonun kendisi uyku bozukluğuna neden olabileceği gibi, uyku sorunları da depresyona yol açabilir ve onunla birlikte seyredebilir. Çalışmamızda kötü uyku kalitesine sahip olanların depresyon oranının, iyi uyku kalitesine sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık.

Depresyondaki uyku değişiklikleri, uykuya dalma güçlüğü, yüzeysel uyku, gece sık uyanma, tekrar uykuya dalma zorluğu, sabahları dinlenmemiş hissetme ve gündüz uykulu olma gibi belirtilerle kendini göstermektedir (19). Kronik vücut ağrısı olan hastalarda, depresyondaki bu uyku değişikliklerinin birçoğuyla karşılaşılabilir. Yapılan çalışmalarda kronik ağrısı olanlarda depresyon ve uyku kalitesinin bozuk olduğu belirlenmiştir (20). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, VAS skoru yüksek olan hastalarda depresyon görülme oranının, VAS skoru düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Başka bir çalışmada, VAS skoru yüksek olan hastalarda depresyonun daha yaygın olduğu bulunmuştur (21).

Kötü uyku kalitesi, depresyonda artışa ve tedavi reddine neden olabilir. Bu nedenle, depresyon tanısı konulan hastalarda uyku sorunları dikkatlice ele alınmalı ve tedavi edilmelidir. Yaşlılarda ağrı tedavisi sırasında, uyku bozukluğu ve depresyonun da ele alınması önemlidir (22). Çalışmamızın sonuçları, literatürle uyumlu olup benzer sonuçları ortaya koymaktadır. Bu durum hem depresyon hem de kronik ağrı sorunu yaşayan bireylerin tedavisinde zorluklar yaratabilir.

Çalışmamızda, ağrısı olan bireylerde depresyon skorlarının, ağrısı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğunu belirledik. Ağrı, bireyin hareket etme kabiliyetini azaltarak psikomotor retardasyona neden olabilmektedir. Aynı şekilde, depresyonun kendisinin de psikomotor hareketliliği azalttığı bilinmektedir (23). Bu benzer ilişki, ağrısı olan kişilerde depresyon skorlarının daha anlamlı bulunmasını açıklayabilir. Çalışmamızda

aynı zamanda sürekli ağrısı olan hastalarda depresyon görülme oranının, ara sıra ağrısı olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Sürekli ağrı, bireylerin günlük yaşamlarını uzun süreli olumsuz etkiler. Bu durum, bireyin geleceği ile ilgili belirsizlik ve sürekli stres yaratabilir ve depresyonun ortaya çıkma riskini artırabilir. Sürekli ağrı genellikle uzun vadeli bir durumdur ve etkili tedavi seçenekleri sınırlı olabilir. Tedaviye cevap alamamak veya ağrının devam etmesi, bireyin umutsuzluğa kapılmasına neden olabilir ve depresyon gelişimine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Birincisi, örneklem büyüklüğü sınırlıdır ve daha geniş bir örneklem kullanmak, elde edilen bulguların genellenebilirliğini artırabilir. İkincisi, çalışmada kullanılan kesitsel desen, bulguların genellenmesini kısıtlayabilir. Ayrıca çalışmamızda ağrı, depresyon ve uyku bozukluğu arasında regresyon analizi yapılmamıştır. Bu nedenle gelecekte, elde edilen bulguların daha güvenilir ve kanıtlanabilir olması için risk faktörleri ile tedavi sonuçlarını içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılması önerilir.

Sonuç olarak, yaşlılarda ağrı, depresyon ve uyku bozukluğuna neden olabilir. Bu nedenle, yaşlılarda ağrı tedavisi sırasında, uyku bozukluğu ve depresyonun da tedavi protokolü içerisinde değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Etik kurul onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, Haran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2022/HRÜ/22.19.39 karar numarası ile alındı ve çalışmada uluslararası Helsinki Deklarasyon prensiplerine uyuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sözlü ve yazılı gönüllü onam alındı.

Yazar Katkıları: Yazarlar eşit oranda katkı beyan eder.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kızılsanoğlu MC, Terzibaşoğlu MA, Cankurtaran M. Chronic Pain and Geriatrics. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2017;10:297-303.
2. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 1994;56:289-297.
3. Alhalal E. A., Alhalal I. A., Alaida A. M., Alhweity S. M., Alshojaa A. Y., Alfaori A. T. Effects of chronic pain on sleep quality and depression: A cross-sectional study. *Saudi medical journal*. 2021;42(3): 315.
4. Wallen G. R., Minniti C. P., Krumlauf M., Eckes E., Allen D., Oguhebe A, et al. Sleep disturbance, depression and pain in adults with sickle cell disease. *BMC Psychiatry* 2014;14:1-8.
5. Pavlova M., Ference J., Hancock M., Noel M. Disentangling the sleep-pain relationship in pediatric chronic pain: The mediating role of internalizing mental health symptoms. *Pain research and management*, 2017;(1):1586921.
6. Parmelee P. A., Tighe C. A., Dautovich N. D. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis care & research*, 2015;67(3):358- 365.
7. Park M., Zhang Y., Price L. L., Bannuru R. R., Wang C. Mindfulness is associated with sleep quality among patients with fibromyalgia. *International journal of rheumatic diseases*, 2020;23(3):294-301.
8. Uysal A., Güntel M. Evaluation of Depression, Anxiety and Sleep Quality Scores in Patients with Cervical Disc Herniation: A Study Conducted in Turkey. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2023;7(1):31-37.
9. Özvrurmaz S, Asgarpour H, Güneş Z. Yaşlılarda uyku kalitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki: kesitselbir çalışma. *Medical sciences* 2018;13(3):72-9.
10. Yaray O., Akesen B., Ocaklıoğlu G., Aydınli U. Validation of the Turkish version of the visual analog scale spinescore in patients with spinal fractures. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2011;45(5):353-8.
11. Pugh J. D., Gelder L., Williams A. M., Twigg D. E., Wilkinson A. M., Blazeovich A. J. Validity and reliability of an online extended version of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ-E2) to measure nurses' fitness. *Journal of clinical nursing* 2015;24(23-24):3550-63.
12. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 1996;7:107-11.
13. Akdemir A., Örsel DS., Dağ İ., Türkçapar MH., İşcan N., Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4(4):251-9.
14. Köksal T, Sarıkaya S. Kronik bel ağrılı hastalarda uyku kalitesi; uykunun ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Med J West Black Sea*. 2021;5(3):481-487.
15. Saka SD., Gözüm S. Toplumda yaşayan yaşlılarda ağrı prevalansı ve ağrı öz yönetim uygulamaları. *Cukurova Medical Journal* 2020;45(2):595-603.
16. Park JH, Yoo MS, Bae SH. Prevalence and predictors of poor sleep quality in Korean older adults. *Int J Nurs Pract* 2013;19(2):116-23.
17. Şahin Onat Ş., Ünsal Delialioğlu S., Biçer S., Özel S. Osteoporotik hastalarda uyku kalitesinin yaşam kalitesine etkisi 2013;19(2):0-0.
18. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017;12:709-20.
19. Keskin N., Tamam L. Ruhsal bozukluklarda uyku. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2018;27(1):27-38.
20. Sarıyıldız MA, Batmaz İ, Kaya MC, Bozkurt M, Okçu M, Yıldız M, ve ark. Diz osteoartritli hastalarda uyku kalitesinin ağrı, radyolojik hasar, fonksiyonel durum ve depresif semptomlar ile ilişkisi. *J Clin Exp Invest*. 2013;4:189-94.
21. Kılıçaslan İ., Ödevoğlu P., Yiğit B., Tunalı N. Kronik bel ağrısı ve servikal miyofasiyal ağrı sendromu'nun yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi üzerine etkisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;1(1):87-96.
22. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329-36.
23. Uçak B. Yaşlılarda yapılan fiziksel aktivite düzeyinin yaşam kalitesine hareket korkusuna yorgunluk uyku ve depresyona etkisi, (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul: Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (2017).

Assessment of Association between Body Mass Index with Menstrual Characteristics and Self Esteem among Nursing Students

Hemşirelik Öğrencilerinde Beden Kitle İndeksi ile Menstrüel Siklus ve Benlik Saygısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sema POLAT¹, Emir Ibrahim ISIK², Sevban ARSLAN³, Evşen NAZIK⁴

¹ Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Adana, Türkiye

² Cukurova University Abdi Sutcu Vocational School of Health Sciences, Department of Therapy and Rehabilitation, Adana, Türkiye

³ Faculty of Health Sciences, Surgical Nursing Department, Cukurova University, Adana, Türkiye

⁴ Faculty of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecologic Nursing, Cukurova University, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Beden kitle indeksinin artması bazı önemli sağlık sorununu da beraberinde getirmektedir. Bu problemlerden biri de menstrual düzensizliktir. Aşırı stres, hormonal değişiklikler ve obezite gibi birçok faktör menstrüel düzensizliklere neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı hemşirelik öğrencilerinde beden kitle indeksi ile menstrüel siklus ve benlik saygısı arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve yöntemler: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu çalışma, hemşirelik bölümünde öğrenim gören 416 hemşirelik öğrencisinin menstrual siklus uzunluğu, menstrual dönem süresi ve periyodik menstrual kan kaybı, beden kitle indeksi ve benlik saygısı düzeyi değerlendirilmiştir. Ayrıca, öğrenci bigi formu ile yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu parametrelerini içeren demografik veriler alınmış ve ölçülmüştür.

Bulgular: Öğrencilerin yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalamaları 20,94±1,67 yıl, 163,49±4,96 cm, 57,21±8,91 kg ve 21,42±3,31 kg/m²'ydi. Menstrüel siklus uzunluğu 346 kişide normal kabul edilen 21-35 gün arasında bulunmuştur. Menstrüel periyod süresi değerlendirildiğinde 307 bireyde 3-7 gün normal olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, periyodik menstrüel kan kaybı 164 bireyde normal veya orta düzeyde olup, bunu hafif (<15 ped; 149 birey) ve ağır (>20 ped; 103 birey) düzey takip etmiştir. Bu bulgulara göre, beden kitle indeksi, menstrual siklus süresi, periyodik menstrual kan kaybı ve menstrual siklus uzunluğu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca, hemşirelik öğrencilerinin Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği'nden aldıkları puan 22,16±2,62 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Hemşirelik öğrencilerinin beden kitle indeksi değerleri ile menstrüel siklus, menstrual süre ve menstrüel kan kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak, beden kitle indeksinin benlik saygısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Beden kitle indeksi, menstrüel özellikler, benlik saygısı.

Abstract

Objective: An increase in body mass index brings many important health problems. One of them is menstrual irregularity. Many factors, such as excessive stress, hormonal changes, and obesity, can cause menstrual irregularities. This study aims to evaluate the connection of body mass index (BMI) with menstrual characteristics and self-esteem levels in nursing students.

Material and methods: In this descriptive and cross-sectional study, menstrual cycle length, menstrual period duration and periodic menstrual blood loss, body mass index, and self-esteem level were evaluated in 416 nursing students studying in the nursing department. In addition, demographic data including age, body weight, and height parameters with student information form were obtained and measured.

Results: The mean age, height, and weight of the students were 20.94±1.67 years, 163.49±4.96 cm, and 57.21±8.91 kg. The average of the BMI was 21.42±3.31 kg/m². The length of menstrual cycle results which was 21-35 days called normal, was found in 346 subjects. In the assessment of the duration of the menstrual period, 3-7 days accepted as normal was found in 307 nursing subjects. Also, the periodic menstrual blood loss was normal or moderate in 164 nursing subjects followed by mild (<15 pads; 149 subjects) and heavy (>20 pads; 103 subjects). According to these findings, there was a significant difference between Body mass index, the duration of the menstrual period, the periodic menstrual blood loss, and the length of the menstrual cycle. Additionally, the Rosenberg Self-Esteem Scale of Nursing Students was found as 22.16±2.62 points.

Conclusion: Body mass index values of nursing students showed a statistically significant correlation between menstrual cycle, duration, and blood loss. However, it was found that body mass index had no significant effect on self-esteem.

Keywords: Body mass index, menstrual characteristics, self-esteem.

Correspondence: Sema POLAT, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Adana, Türkiye

Phone: +90 5079942981 **e-mail:** E-mail: sezaoz@hotmail.com

ORCID No (respectively): 0000-0001-7330-4919, 0000-0002-8893-9391, 0000-0002-8893-9391, 0000-0001-5464-4467

Submission date: 08.03.2024

Acceptance date: 07.05.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1448871

INTRODUCTION

Body mass index (BMI) is essential for anthropometric assessments. This shows the nutritional status of the subjects. Obesity causes a decrease in self-image and self-esteem and it results in social isolation, and depression (1-4,5). The BMI is classified as underweight, normal weight, overweight, and obesity (1,4). Also, there was an association between body fat, and age, gender, race, and geography (4). BMI values increase called obesity, or overweight, affects cardiovascular and cerebrovascular diseases, dementia, sleep pattern and infertility, menstrual cycle irregularities, and endometrial carcinoma. Endometrial carcinoma can be a major reason for obesity in the adult period (4,6-8) and may cause earlier sexual maturity and irregular menstrual cycle (6,8). It is influenced by genetic, nutritional, psychological, and hormonal factors (8,9). Moreover, obesity is becoming a growing public health problem and the major problem leading to mortality and morbidity, increases the risk for developing gynecological diseases which consist of the change in the menstrual cycle length (MCL), duration of the menstrual period (MPD) and periodic menstrual blood loss (PMBL) (10). Menstruation which is a significant sign of females' reproductive health, endocrine functions, and sexuality, is the most critical change and a normal physiological fact from menarche and continues until the menopause period (11-14), and it occurs once a month as a regular rhythmic period (10). The menstrual cycle is defined as the time between two menstruation and may be accepted as normal if the length is 21-35 days or 25-30 days. The MPD is considered normal if the duration is 3-7 days or 2-8 days, and the PMBL is known as normal, the blood loss is 15-20 pads (4,11-13). Menstrual irregularities represent deviations from the normal cycle. The deviations from the normal cycle consist of amenorrhea, menorrhagia, metrorrhagia, hypomenorrhea, hypermenorrhea, oligomenorrhea, and polymer (11,12). There are many reasons for menstrual irregularities, and the flow of a female's menstrual cycle includes physiological, inappropriate diet, lower age, hormonal changes, genetics, stress, serious medical conditions, and body mass index (8,10,12-16). Some studies showed a relation between BMI (extremely low and high BMI) and dysmenorrhea, while some studies showed no association between BMI and dysmenorrhea (17-21).

Self-esteem which is especially important in adolescence period, is both the evaluation component of the self-concept and good mental health. It is a satisfying sense and important parameter for the determination of healthy development in adolescence. This sense is known to grow gradually and to alter with maturation. Also, it estimates the many important life outcomes. Underweight or overweight can be stressful for adolescents and may lead to depression and low self-esteem

(22). It is stated that low self-esteem is related to obesity or overweight and social functioning (22,23). A decrease in self-esteem affects body satisfaction and is a reason for unhealthy weight control behaviors (22). Self-esteem determines one's assessment of oneself and refers to a manner of approval or not. It signs the degree to which the individual makes and customarily maintains regarding herself. It is reported that subjects having menstrual disorders have low self-confidence, and depression (14). Several studies are researching the relationship between self-esteem and BMI (14,24-27). The overweight might be related to a decrease in body perception, and self-worth (28). BMI is a sign of both body image and self-esteem and a critical measurement. This affects subject satisfaction with physical appearance and plays a critical role in student adjustment in school settings (22-24,27,28).

Considering that body mass index may affect many conditions such as self-esteem, menstrual characteristics, and mental health, this study aimed to determine the relationship between body mass index, self-esteem, and menstrual cycle in nursing students.

MATERIALS AND METHODS

Design and Participants

This descriptive and cross-sectional study was conducted to determine the effect of the body mass index on the MCL, MPD PMBL, and Rosenberg Self-Esteem Scale (RBSS) in nursing students. The study was conducted with Nursing Department students of Cukurova University in Turkey in 2023.

Power analysis was conducted in the G*Power software to calculate the sample size. Based on the study by Soyly and Nazik (2022), with a 95% power and a 5% error rate, it was determined that at least 42 females needed to be included (9). By considering the possibility of the females wanting to leave the study, the study consisted of first and fourth-year 416 students aged between 18-24 and who agreed to participate in the study (participation rate 52.00%). No sample selection was performed in the study and the whole population was tried to be reached. However, 134 of the remaining students refused to participate in the study for various reasons and 250 students could not be included in the study due to various reasons such as absenteeism and incomplete completion of evaluation forms. Inclusion criteria were determined. Individuals who were studying in the Department of Nursing, who were older than 18 years, who had not undergone any surgical operation that could affect the results of the study in the last 1 year, and who had no communication problems were accepted to the study. In addition, not having a chronic health problem affecting metabolism such as neurological, psychiatric, or diabetes.

Instruments

The data of the study was collected using an information form, and Rosenberg Self-Esteem Scale;

The information form

This form contains four questions regarding the sociodemographic characters of the students (study year, age, gender, and city), and demographic characteristics (weight, height, and BMI) that might affect the menstrual cycle features and self-esteem was generated.

Rosenberg Self-esteem (RBSS)

The RBSS which consists of 63 items and has 12 subscales, is the most widely used in determining a person's self-esteem. The scale consists of 10 items. It measures four-point Likert type (1: strongly disagree, 2: disagree, 3: agree, 4: agree), and five of the questions are reverse coded. The scale Alpha internal consistency coefficient changed from 0.71 to 0.89 in literature (Çuhadaroğlu (1986), Tuğrul (1994), Güngör et al (1999) and, Haspolat and Kağan (29). Scores between 15 and 25 are accepted as normal; below 15 refer to low self-esteem, and above 25 indicates high self-esteem (30). Additionally, Cronbach's Alfa value was determined as 0.670 in this paper.

Menstrual Characteristics

In the assessment of menstrual characteristics, nursing students were asked about the characteristics of their menstrual cycle based on the past six months. In this study, the MCL was estimated as below (4):

A<21 days is accepted as polymenorrhea

B=21-35 days is accepted as normal

C>35 days is accepted as oligomenorrhea.

The MPD was evaluated as below:

A<3 days is accepted as low; B=3-7 days is accepted as normal, and C>35 days is accepted as high. Also, the periodic menstrual blood loss is researched and the classification is divided into three mild (<15 pads), moderate (15-20 pads), and heavy (>20 pads).

Data collection

Students were informed about the aim of the study, and both written and verbal consent was obtained from the students agreeing to participate in the study. One questionnaire called as Rosenberg Self-Esteem Scale was done in the lab. The anthropometric measurements including height with a stadiometer (0.1 centimeters in bare feet) and weight with a digital scale (0.1 kg. calibrated with precision) were performed on nursing students. Additionally, MCL, MPD, and PMBL were asked and recorded. The BMI was calculated as

weight in kilograms divided by the square of the height of the subject in meters (kg/m^2), and BMI was categorized, and if the value was <18.50, this was accepted as underweight. If the value was between 18.5 and 24.99, this was evaluated as normal weight. Later, if the BMI of ≥ 25 it is defined as overweight or obesity (1-4,5).

Ethical approval

The study was conducted in conformity with the Helsinki Declaration principles. Necessary ethical board approvals and institution authorizations were obtained for conducting the study. This study which was descriptive and cross-sectional was approved by the Clinical Researches Ethics Committee (protocol number: 2023/132-32 date:07.04.2023). All subjects were informed about the aim of the study, the voluntary nature of participation, and that they could withdraw from the study at any time.

Analysis of Data

The data was analyzed using SPSS 22.0 program. The data was determined using frequency, percentage, mean, standard deviation, minimum, and maximum values. One way ANOVA, and Chi Square test were used to compare means of two independent variables and to assess the categorical data. Also, the reliability was evaluated by Cronbach's Alfa. Statistical significance level was considered as $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age, height and weight of the students were 20.94 ± 1.67 years, 163.49 ± 4.96 cm, and 57.21 ± 8.91 kg. The average of the BMI was 21.42 ± 3.31 kg/m^2 (Table 1).

Of the students studying at Çukurova University, 52.9% live in Adana, 9.10% in Hatay, 4.6% in Osmaniye, 7.21% in Mersin, 7.2% in Kahramanmaraş and 18.99% in Southeastern Anatolia. 25.0% of nursing students were in the first year students, 23.46% in the second year, 20.00% in the third year, and 31.54% in the fourth year. More than half of the students chose the department willingly (60.4%), as their first choice (54.6%), and 57.4% were satisfied with their department.

The length of menstrual cycle results were analyzed and <21 days or polymenorrhea was found in 15 (3.61%) students. 21-35 days called normal was found in 346 (83.17%) subjects, and 55 (13.22%) subjects had >35 days named as oligomenorrhea. Moreover, in the assessment of the duration of the menstrual period, <3 Days accepted as low was found in 9 (2.16%) subjects, 3-7 days accepted as normal was found in 307 (73.80%) nursing subjects, and >35 days stated as high was found in 100 (24.04%) subjects. Also, the periodic

Table 1. Demographic Data and Self Esteem Scale Scores of Nursing Students

Demographic Data (n=416)	Mean	Standard Deviation (SD)	Min.	Max.
Age (year)	20.94	1.67	18.00	24.00
Height (cm)	163.49	4.96	150.00	178.00
Weight (kg)	57.21	8.91	40.00	80.00
BMI (kg/m ²)	21.42	3.31	15.06	32.87
Rosenberg Self Esteem Scale Score	22.16	2.62	17.00	31.00

n=Participants number; Min.:Minimum; Max.: Maximum

menstrual blood loss was normal or moderate in 164 (39.42%) nursing subjects followed by mild (<15 pads; 149-35.82% subjects) and heavy (>20 pads; 103-24.76 subjects) (**Table 2**).

The relation of body mass index with the menstrual characteristics and self-esteem anthropometric parameters is shown in Table 3. According to these findings, there was a significant difference between BMI, MCL, MPD, and PMBL ($p<0.001$). Additionally, in Table 1, the mean (SD) value of the Rosenberg Self-Esteem Scale of Nursing Students was found 22.16 (2.62). The highest score obtained from this scale is 31.00 points and the lowest score is 17.00 points. Also, for the four groups called underweight, normal weight, overweight, and obese, the means of Rosenberg Self Esteem Score were calculated as 22.37 ± 2.41 points, 22.15 ± 2.74 points, 22.02 ± 2.27 points, and 20.75 ± 2.62 points, respectively. The lowest value was obtained from the obese group, while the highest value was found underweight group. Additionally, Rosenberg's Self-esteem results were analyzed and <15 points were not found in nursing students. 15-25 points called normal self-esteem were

found in 70 subjects underweight; 217 subjects called normal weight; 41 subjects having overweight, and 8 subjects having obese. Moreover, >25 points called high self-esteem were found in 19 subjects being underweight; 54 subjects called normal weight; and 7 subjects having overweight (**Table 3**).

DISCUSSION

This study was conducted to evaluate the nursing students's menstrual characteristics, weight, height, body mass index, and self esteem and to determine the effects of BMI on menstrual characteristics. The BMI means in this paper was 21.42 ± 3.31 kg/m². The National Institute of Health (NIH) uses BMI to identify a subject as underweight, normal weight, overweight, or obese (31). In the data published from 1988 to 2016, age-related obesity prevalence in the United States increased progressively from 22.9 to 39.6 percent. Additionally, obesity which is prodrome of a chronic disease is increasing worldwide. This situation leads to increased health expenditures and worsening health conditions in many countries. In 2015, information shows that approximately 604 million adults having a BMI of 30 were present and these may be classified them as obese. The main danger is that there have been an increase in the obesity prevalence around the world since 1980 and many countries, the prevalence has doubled (31).

Also, in our population, the underweight subjects were 89 (21.39%), while the subjects having normal weight, overweight and obesity subjects were 271 (65.14%), 48 (11.54%), and 8 (1.93%), respectively. 13.47% of our nursing population were seen as BMI greater than 24.99 and of these, 11.54% were overweight and 1.93% were obese. The obesity prevalence was lower in this paper and the possible reason for this may be that our study group was between 18-24 years of age and consisted of healthy young adults. The nursing subjects of our study groups were asked presence of endocrine disease or whether they use chronic medication or not. Moreover, those were excluded. In another study, out of

Table 2. The evaluation of the menstrual characteristics of nursing students

Menstrual characteristics (n=416)	N
Length of the menstrual cycle	
<21	15 (3.61%)
21-35	346 (83.17%)
>35	55 (13.22%)
Duration of the menstrual period	
<3 days	9 (2.16%)
3-7 days	307 (73.80%)
>7 days	100 (24.04%)
Periodic menstrual blood loss	
<15 ped	149 (35.82%)
15-20 ped	164 (39.42%)
>20 ped	103 (24.76%)

n=Participants number

Table 3. The relation of body mass index with the length of the menstrual characteristics and Self esteem

Anthropometric parameters		Underweight (n=89)	Normal weight (n=271)	Owerweight (n=48)	Obesity (n=8)
The length of the menstrual cycle	Normal cycle (307)	57 (18.57%)	219 (71.33%)	31 (10.10%)	0 (0.00%)
	Anormal cycle (n=109)	32 (29.36%)	52 (47.70%)	17 (15.60%)	8 (7.34%)
p value	<0.001				
The duration of the menstrual period	Low	11 (73.33%)	4 (26.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	Normal	54 (15.61%)	247 (71.39%)	45 (13.01%)	0 (0.00%)
	High	24 (43.64%)	20 (36.36%)	3 (5.45%)	8 (14.55%)
p value	<0.001				
The periodic menstrual blood loss	Mild	29 (19.46%)	108 (72.48%)	10 (6.71%)	2 (1.34%)
	Moderate	42 (25.61%)	105 (64.02%)	17 (10.37%)	0 (0.00%)
	Heavy	18 (17.48%)	58 (56.31%)	21 (20.39%)	6 (5.83%)
p value	<0.001				
Rosenberg Self Esteem Scale	<15points (Low-self esteem)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	15-25 (Normal self esteem)	70 (20.83%)	217 (64.58%)	41 (12.20%)	8 (2.42%)
	>25 (High self esteem)	19 (23.75%)	54 (67.5%)	7 (8.75%)	0 (0.00%)
p value	0.405				
Rosenberg Self Esteem Scale (mean+SD)		22.37 (2.42)	22.15 (2.75)	22.02 (2.27)	20.75 (2.19)
p value	0.238				

n=Participants number; p value: Significance level; SD:Standard deviation

240 Nepal nursing students, 52 subjects (21.67%) were underweight ($<18.5\text{kg}/\text{m}^2$), and 141 subjects (58.75%) were normal weight, and 47 subjects (19.58%) were overweight and obese (35 subjects, 14.58% overweight and 12 subjects, 5.00% obese). Also, there was a positive association between overweight and menstrual abnormalities. BMI was a good sign of menstrual irregularity as increased BMI was associated with menstrual abnormality (MCL MPD and PMBL (4).

The obesity prevalence is directly proportional to age. Adults are at higher risk. This may be related to insulin resistance (4,9). Some differences such as geography, climate, and race could be a reason for overweight and obesity (4). Additionally, in another study performed with female healthcare workers to explain the effects of four different age groups of employment on menstrual cycle, duration, and bleeding, the proportion of healthcare workers working during 20 and over years had abnormal MCL, abnormal MPD, and abnormal PMBL were 42.9%, 47.9%, and 67.2%, respectively. Of those 50.4% was called dysmenorrhea. Moreover, the prevalence of dysmenorrhea was 59%, the abnormal amount of menstrual bleeding was 48.7%, the

abnormal menstrual duration was 32%, and irregular MCL was 154 (30.6%). It has been reported that prolonged standing is unlikely to be a cause of abnormal menstrual characteristics, but that carrying heavy loads may affect this condition (32). Moreover, the menstrual cycle varies according to the balance between the hypothalamus-pituitary-ovarian axis and endogenous hormones. Changes in this axis can affect menstrual characteristics (33-35). In this paper, the proportion of subjects with abnormal MCL, abnormal MPD, and abnormal PMBL were 109 (26.20%), 70 (16.83%), and 252 (60.58%), respectively. Abnormalities in the menstrual cycle are seen in subjects with especially underweight, overweight, and obesity. Additionally, the majority of the samples included in the study are people living in the Mediterranean Region. Therefore, they have almost the same climatic conditions.

In this paper, the relation of the between menstrual characteristics and BMI was investigated. 307 subjects had normal cycle length and 71.33% of this was concentrated in people of normal weight. All eight of obese subjects had anormal menstrual cycle. Moreover, all eight of obese subjects had high duration of

the menstrual period. Two obese subjects had mild periodic menstrual blood loss, while six obese subjects had high PMBL. This is valuable in terms of showing us how obesity is effective in menstrual characteristics. If we look at the literature, body mass index plays a vital role in regulation of MCL (8,12). Conversely, in a study performed with Chinese females, BMI impacts positively PMBL, but is not associated with the MCL and BMI influences menstrual blood loss in females of reproductive age (10). According to literature, many factors may affect the menstrual cycle pattern. One of them is shift, circadian rhythm, impaired sleep-wake cycle (32,35). Moreover, menstrual cycle can be affected many factors including age, smoking, weight, exercise, race, life events, perceived stress, physiological situation, work environment, work shift, noise/ vibration (32,36). The default hypothesis is that stress may affect the menstrual cycle because of disruption on hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis. Females with high level stress may experience more irregular menstruation (32,37). Furthermore, mental health disorders are common among university students. Stress can prevent the release of some hormones including follicle-stimulating hormone or change progesterone synthesis. Also, progesterone or adrenaline, stress-related hormones are reported to affect prostaglandin synthesis and its binding in the myometrium (32,38). Subjects are faced with many stress resources like their education or daily life. Health students having psychological distress is common and tends to be reported more by female students with irregular periods (37). Long working and short rest duration causes to increase in the subjects' anxiety and dissatisfaction. It alters the menstrual characteristics (32,39-42).

In a study performed with Indonesia Female University students aged between 19-22 years, %47.22 of thirty-six subjects having menstrual cycle disorder was underweight, 30.56% of subjects were obese. Also, subjects with menstrual cycle disorder were dominated by underweight and followed by overweight, respectively (43). BMI has an impact on the menstrual cycle in that estrogen levels decrease or increase according to low and high levels in body fat which affects androgen, gonadotropin, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone which affect menstruation (6,43). Menstruation is a complex process involving several hormones, reproductive organs, and the nervous system. If hormones are out of balance or any changes in the menstrual cycle, the cycle will be disrupted (8). In this paper, abnormality of MCL, MPD, and PMBL is associated with BMI. Also, especially underweight is more predictor parameter than obesity. Menstrual abnormalities were related to especially, underweight and overweight. In a study done with Nepal nursing students

researched the effect of BMI on menstrual characteristics, obesity had a directly proportional association with menstrual irregularity. BMI is a crucial parameter of menstrual characteristics in terms of MCL, MPD, and PMBL (4). Although it has been suggested that BMI may affect menstrual parameters, this effect of BMI on the menstrual cycle has not yet been fully understood (8). Haniarti et al's study evaluated the association of BMI and regularity of the subject's menstrual cycle with healthy females, and a relationship between BMI and the normal menstrual cycle in young females was found. Also, 43.3% of subjects experienced irregular menstrual cycles and 8.3% and 15% of subjects with irregular menstrual cycles were underweight and overweight, respectively (8).

Self-esteem plays a vital role in one's emotional well-being. Self-esteem is a positive manner to the self. This allows the subject to define how valuable he/she is. Self-esteem is a general sense of worth and goodness. Higher self-esteem means more self-worth, self-liking, self-approval, and self-respect (22-24,44,45). Rosenberg defines self-esteem as "one's positive or negative attitude toward oneself and one's evaluation of one's thoughts and feelings overall about oneself. Moreover, high adolescent self-esteem protects them against high-risk behavior and physical and mental problems (46). Subjects with higher weight or BMI are aware of their body size/volume. This situation is thought to be reflected in their behavior, self-confidence, and posture. For many years, self-esteem was accepted as a crucial determinant of health and quality of life (30). A study was done with University students to determine the association between self-esteem body image perception and BMI. A negative link was found between self-esteem and BMI, although there was no significance. Moreover, a significant negative correlation between body image dissatisfaction and self-esteem was found (30). Our study showed similar results to Pop's study. There is a negative correlation, but the relation is not significant. 89 subjects accepted as underweight's self-esteem score mean was 22.37 points, 271 subjects had normal weight took 22.15 from this scale followed by 22.02 points obtained from 48 subjects having overweight. The lowest score was obtained in 8 obese subjects. It can be said that the self-esteem scores of obese subjects were more affected than underweight subjects. The scores between 15 and 25 are accepted within the normal range. Although the value obtained in obese people compared to others is lower, it is not significant. This may be because our study population consisted of healthy individuals whose weight status was considered normal. For this reason, the self-esteem score obtained from the study group was normal.

In brief, the menstrual pattern can be affected by many factors such as age, race, genetics, smoking, physical activity, diet, and stress. The majority of our study group had normal weight, and there were no additional diseases. For this reason, both body mass indexes and self-esteem levels are accepted as normal. If menstruation characteristics and self-esteem are considered to be affected by heavy working conditions or long period working hours, the answer is given easily, why both menstruation and self-esteem levels can be considered normal in nursing students? Additionally, a review of the literature shows that weight control is essential for a female's menstrual cycle to continue in a healthy way (4,32,34). So, exercise, physical activity, and weight control can be suggested to subjects at risk in terms of weight.

It was observed that body mass index did not have a significant effect on self-esteem, it was noteworthy that the answers to the 5th, 8th, 9th, and 10th items in the self-esteem questionnaire were negative in the obese group (agree, and strongly agree). It was found that females with menstrual irregularity or abnormal menstrual characteristics including MCL, MPD, and PMBL are underweight, overweight, and obese. All of the obese subjects had menstrual irregularity. Also, body mass index plays an important role in menstrual cycle, duration, and blood loss, especially obesity. As we mentioned in the text, the menstrual cycle can be affected by many factors including age, weight, exercise, race, life events, perceived stress, physiological situation (cold), and work environment (work shift, noise/ vibration).

Ethical Approval: The study was conducted in conformity with the Helsinki Declaration principles. Necessary ethical board approvals and institution authorizations were obtained. This study which was descriptive and cross-sectional was approved by the Clinical Researches Ethics Committee (date:07.04.2023/ protocol number: 2023/132-32). All subjects were informed about the aim of the study, the voluntary nature of participation, and that they could withdraw from the study at any time.

Conflict of Interest: The authors declared no potential conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and/or publication.

Financial Status: No financial support was received for the study.

Author Contribution: The authors contributed equally to this study.

REFERENCES

1. Wu F, Juonala M, Sabin MA, Buscot MJ, Pahlkala K, Smith KJ et al. Association of Body Mass Index in Youth With Adult Cardiometabolic Risk. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e015288. doi:10.1161/JAHA.119.015288.
2. Anitha A, Celine D, Meennakshi BS. A comparative study of depression among obese and non-obese individuals. *National Journal of Physiology* 2021;9(2):31-36.
3. Mohapatra S, Acharya M, Jena SK. Body mass index: A modifying factor of median nerve conduction. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* 2021;11(12):1378-1382.
4. Amgain K, Subedi P, Yadav GK, Neupane S, Khadka S, Sapkota SD. Association of Anthropometric Indices with Menstrual Abnormality among Nursing Students of Nepal: A Cross-Sectional Study. *J Obes.* 2022;2022:6755436. doi: 10.1155/2022/6755436.
5. Park SL, Goodman MT, Zhang ZF, Kolonel LN, Henderson BE, Setiawan VW. Body size, adult BMI gain and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer.* 2010;126(2):490-499.
6. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000;11(2):185-192. doi:10.1023/a:1008946825313.
7. Soylu AC, Levent E, Sarıman N, Yurtlu S, Alparlan S, Saygı A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1151-1158. doi:10.1007/s11325-011-0623-9.
8. Haniarti, Rusman, Jumarna. Correlation of body mass index with regular menstrual cycle of young women. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7(08):168-172.
9. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr).* 2016;38(1):23. doi: 10.1007/s11357-016-9884-3.
10. Tang, Y., Chen, Y., Feng, H. et al. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study?. *BMC Women's Health.* 2020;20:226-231. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01085-4>
11. Soylu T, Nazik E. Sexual Quality of Life and Marital Adjustment in Women with menstrual irregularity. *International Journal of Caring Sciences.* 2022;15(1):435-43.
12. Singh M, Rajoura OP, Honnakamble RA. Menstrual patterns and problems in association with body mass index among adolescent school girls. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(9):2855-2858.
13. Mohamed NS, Elsayed A. Menstrual pattern among university students. *IOSRJ Nurs Health Sci.* 2016;5(04):36-42.
14. Lias F, Hashim N, Majid N, Muhamad N, Ismail WMW, Mulud ZA. Self-Esteem and Quality Of Life among Women with the Menstrual Disorder at a Public Hospital. *Mal J Med Sci.* 2022;18:43-50.
15. Ibáñez MG, Horta MF, Campa JMG. Gynecological examination and most common abnormalities of the menstrual cycle in adolescence. *Pediatría Integral.* 2022;26(5):270-279.
16. Lambert-Messerlian G, Roberts MB, Urlacher SS, Ah-Ching J, Viali S, Urbanek M et al. First assessment of menstrual cycle function and reproductive endocrine status in Samoan women. *Human Reproduction.* 2011;26(9):2518-2524.
17. Vilšinskaitė DS, Vaidokaitė G, Mačys Ž, Bumbulienė Ž. The risk factors of dysmenorrhea in young women. *Wiad Lek.* 2019;72:1170-1174.

18. Çınar GN, Akbayrak T, Gürşen C, Baran E, Üzelpasacı E, Nakip G, et al. Factors Related to Primary Dysmenorrhea in Turkish Women: a Multiple Multinomial Logistic Regression Analysis. *Reprod Sci.* 2021;28(2):381-392.
19. Shahid A, Tatiq M, Sulaman H, Shaista BS, Habib SA. Frequency and severity of primary dysmenorrhea in adolescent females. *Pak J Med Sci.* 2020;14:1952-1954.
20. Jiang W, Hua XG, Hu CY, Li FL, Huang K, Zhang XJ. The prevalence and risk factors of menstrual pain of married women in Anhui Province, China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:190-194.
21. Barcikowska Z, Wójcik-Bilkiewicz K, Sobierajska-Rek A, Grzybowska ME, Wąż P, Zorena K. Dysmenorrhea and associated factors among polish women: a cross-sectional study. *Pain Res Manag.* 2020;2020:6161536.
22. Anitha J, William BR. Relationship between Body Mass Index and Self Esteem among Early Adolescents in a Selected School, Coimbatore. *Int J Pediatr Nurs.* 2020;6(1):13-17.
23. Swallen KC, Reither EN, Haas SA, Meier AM. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics.* 2005;115(2):340-347. doi:10.1542/peds.2004-0678.
24. Yun EK, Lee H, Lee JU, Park JH, Noh YM, Song YG, et al. Longitudinal Effects of Body Mass Index and Self-Esteem on Adjustment From Early to Late Adolescence: A Latent Growth Model. *J Nurs Res.* 2019;27(1):1-7. doi: 10.1097/jnr.0000000000000266.
25. Hesketh K, Wake M, Waters E. Body mass index and parent-reported self-esteem in elementary school children: evidence for a causal relationship. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(10):1233-1237. doi:10.1038/sj.jco.0802624.
26. Sung RY, Yu CW, So RC, Lam PK, Hau KT. Self-perception of physical competences in preadolescent overweight Chinese children. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):101-106. doi:10.1038/sj.ejcn.1602044.
27. National Youth Policy Institute, Korea. A comparative study on the life consciousness and friendship of high school students: Comparison of 4 countries in Korea, China, Japan and the US. Seoul, South Korea: Author. 2006.
28. Chen JL, Yeh CH, Kennedy C. Weight status, self-competence, and coping strategies in Chinese children. *J Pediatr Nurs.* 2007;22(3):176-185. doi:10.1016/j.pedn.2006.08.003.
29. Haspolat NK, Kağan M. Sosyal fobinin yordayıcıları olarak beden imajı ve benlik saygısı. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2017;19(2):139-152.
30. Pop, C. Self-Esteem and body image perception in a sample of university students. *Eurasian Journal of Educational Research* 2016;64:31-44 <http://dx.doi.org/10.14689/ejer.2016.64.2>
31. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
32. Güngördü N, Kurtul S. Association between self-reported menstrual disorders and occupational exposures in female health-care workers: a university hospital experience from Turkey. *Eur Res J.* 2023;9(4):800-810. doi:10.18621/eurj.1186212.
33. Hahn KA, Wise LA, Riis AH, Mikkelsen EM, Rothman KJ, Banholzer K et al. Correlates of menstrual cycle characteristics among nulliparous Danish women. *Clin Epidemiol.* 2013;5:311-320. doi: 10.2147/CLEP.S46712.
34. Shinde CD, Patil PG, Katti K, Geetha KN. Study of endometrial thickness by ultrasonography in regular and irregular menstrual cycles. *J Indian Med Assoc.* 2013;111:674-681.
35. Kim I, Kim MH, Lim S. Reproductive hazards still persist in the microelectronics industry: increased risk of spontaneous abortion and menstrual aberration among female workers in the microelectronics industry in South Korea. *PLoS One* 2015;10:e0123679.
36. Chung FF, Yao CC, Wan GH. The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *J Occup Health* 2005;47:149-56.
37. Delara M, Woodgate RL. Psychological distress and its correlates among university students: a cross-sectional study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28:240-4.
38. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104-117.
39. Nishikitani M, Nakao M, Tsurugano S, Inoure M, Yano E. Relationship between menstruation status and work conditions in Japan. *Biopsychosoc Med.* 2017;11:26.
40. Yöndem ZN, Bilgin NÇ. Dysmenorrhea among hospital nurses and its effects on work life. *Health Care Women Int.* 2020;43:997-1014.
41. Saito R, Virji MA, Henneberger PK, Humann MJ, LeBouf RF, Stanton ML, et al. Characterization of cleaning and disinfecting tasks and product use among hospital occupations. *Am J Ind Med.* 2015;58:101-112.
42. Jiang Z, Wang J, Guo X, Feng L, Yu M, Zhou J, et al. Menstrual disorders and occupational exposures among female nurses: a nationwide cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2019;95:49-55.
43. Sawitri DPM, Ibáñez WA, Tianing WN, Primayanti DAID. The correlation between body mass index and menstrual cycle disorders in medical students of Udayana University. *Bali Anatomy Journal.* 2020;3:19-23.
44. Joshanloo M. Self-esteem predicts positive affect directly and self-efficacy indirectly: a 10-year longitudinal study. *2022;36(6):1211-17.*
45. Rosenberg, M. Rosenberg self-esteem scale (RSE). *Acceptance and Commitment Therapy. Measures Package.* 1965;61:18.
46. Joshi S, Shah S, Bhavé SY, Goel P, Sovani A. Self-Esteem: Relationship with Age, Gender and BMI in Adolescents. *Indian Journal of Youth and Adolescent Health.* 2023;10(2): 1-7.

Subklinik Tiroid Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı

Frequency of Metabolic Syndrome in Patients with Subclinical Thyroid Disease

Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU¹, Erdal ESKİOĞLU²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Mamaksu Tıp Merkezi, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar açısından metabolik sendrom ve subklinik tiroid hastalıkları risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkileri ve bu hastalarda metabolik sendrom sıklığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: 23 ile 82 yaşları arasında, 59 kadın ve 38 erkek, toplam 97 hastayı çalışmamıza aldık. Hastaları tiroid fonksiyon testlerine göre subklinik hipotiroidi (n=29), subklinik hipertiroidi (n=37) ve ötiroid (n=31) olmak üzere 3 gruba ayırdık ve her grubu National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterlerine göre metabolik sendrom parametreleri ve varlığı açısından inceledik. Ayrıca insülin düzeyleri, insülin direnci (Homeostatic model assesment-HOMA), sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de karşılaştırıldı.

Bulgular: Metabolik sendrom bulguları subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve ötiroid hasta gruplarında benzer olmakla beraber, çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde metabolik sendrom sıklığını %57 olarak bulduk. Metabolik sendrom parametrelerinden yalnızca high density lipoprotein (HDL) düşüklüğü subklinik tiroid hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla idi (38 mg/dL ye karşın 44 mg/dL, p=0.044). Metabolik sendrom kadınlarda ve ileri yaşta daha sık olma eğiliminde idi. Subklinik hipotiroidili hastalarda abdominal obezite ve HDL düşüklüğü, subklinik hipertiroidili hastalarda HDL düşüklüğü, ötiroid kontrol grubunda ise abdominal obezite en sık rastlanan metabolik sendrom parametreleriydi.

Sonuç: Subklinik tiroid hastalarında metabolik sendrom sıklığında artış tespit etmedik; ancak hem metabolik sendrom hem de subklinik tiroid hastalıkları kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğundan, subklinik tiroid hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinin gerekliliğine karar verebilmek için tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve metabolik sendrom parametreleri açısından tarama yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, hipertiroidi, serum kolesterol seviyesi, insülin direnci, bel çevresi

Abstract

Objective: Metabolic syndrome and subclinical thyroid diseases pose risks for cardiovascular diseases. In our study, we aimed to examine the relationships between subclinical thyroid diseases, metabolic syndrome and the frequency of metabolic syndrome in these patients.

Material and methods: Our cohort included 97 patients, 59 women and 38 men, aged between 23 and 82. We divided the patients into 3 groups: subclinical hypothyroidism (n=29), subclinical hyperthyroidism (n=37), and euthyroidism (n=31) according to thyroid function tests, and examined each group in terms of metabolic syndrome parameters and presence according to National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria. In addition, insulin levels, insulin resistance (Homeostatic model assesment), sedimentation rate, and C-reactive protein (CRP) levels were also compared.

Results: The frequency of metabolic syndrome was 57% in our cohort, although metabolic syndrome findings were similar in subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, and euthyroid patient groups. Only high-density lipoprotein (HDL) levels were lower in subclinical thyroid patients than in the control group (38 mg/dL vs 44 mg/dL, p=0,044). Metabolic syndrome tended to be more common in women and at older ages. Abdominal obesity and low HDL in patients with subclinical hypothyroidism, low HDL in patients with subclinical hyperthyroidism, and abdominal obesity in the euthyroid control group were the most common metabolic syndrome parameters.

Conclusion: We did not detect an increased frequency of metabolic syndrome in subclinical thyroid patients; however, since both metabolic syndrome and subclinical thyroid diseases pose a risk of cardiovascular disease, we believe that patients with subclinical thyroid disease should be screened for thyroid stimulating hormone (TSH) levels and metabolic syndrome parameters to decide whether treatment is necessary.

Keywords: Hypothyroidism, hyperthyroidism, serum cholesterol level, insulin resistance, waist circumference

Yazışma Adresi: Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 5332636967 **e-mail:** eskioglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8613-8910; 0009-0008-1639-1794

Geliş tarihi: 08.04.2024

Kabul tarihi: 03.11.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1466604

GİRİŞ

Metabolik sendrom için birçok tanımlama yapılmış olup, 2005 yılında revize edilen National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterleri kolay ulaşılabilir ve ölçülebilir değerler olduğundan sık kullanılan bir tanımlama şeklidir. Metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. NCEP ATP III kriterleri ile metabolik sendrom tanısı tanımlanan herhangi beş kriterden üç veya daha fazlasının bir arada bulunması ile konulur. Bu kriterler abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi (high-density lipoprotein, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserit yüksekliği ayrı kriterler) ve hipertansiyondur. Metabolik sendrom tanımlaması insülin direnci, visseral obezite, aterosjenik dislipidemi ve endotelial disfonksiyon olmak üzere dört temel noktada özetlenebilir. Sistemik inflamasyon, hiperkoagubilite ve mikrobiyal patofizyoloji için önemli birer parametredir (1). Metabolik sendrom tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörüdür. Erken tedavi ile bu risklerin önüne geçmek mümkün olabilir. Metabolik sendromda görülen vücut yağ oranı, plazma lipid düzeyleri ve kan basıncı gibi parametreler tiroid hormon düzeylerinden etkilenmektedir.

Tiroid hormonları vücut metabolizmasını etkilediğinden vücut ağırlığı, yağ dokusu miktarı, bel çevresi ve beden kitle indeksine (BKİ) etkileri bulunmaktadır. Artan iştahla birlikte kilo kaybı hipertiroidinin semptomları arasında iken, hipotiroidide kilo alımı söz konusudur. Hipertiroidili hastalarda tedavi sonrası ötiroidinin sağlanması ile intraperitoneal yağ dokusu ile uyluk ve gövdedeki subkutan yağ dokusunda artış saptanmıştır (2). Abdominal obezite insülin rezistansı ile ilişkilidir ve her ikisi de metabolik sendromun kriterlerindedir.

Tiroid hormonları kolesterol sentez ve degradasyonunu ayrıca lipolizi artırarak lipid metabolizmasını ve serum kolesterol seviyelerini etkilemektedirler. Aşıkard hipotiroidide hiperkolesterolemi, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B mevcuttur (3). Subklinik tiroid hastalıklarının serum lipid düzeylerine etkisi tartışmalı bir konudur. Subklinik hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisinin lipid profili üzerine olan etkisi farklı çalışmalarda farklı şekilde bulunmuştur. Subklinik hipotiroidide LDL düzeyinin arttığı ve tiroid hormon replasmanı ile normal değerlere gerilediği gösteren çalışmalar (4,5) olduğu gibi levotiroksin tedavisi ile ötiroid durum sağlandığında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Kan basıncı yüksekliği metabolik sendrom kriterleri arasında yer almaktadır. Hipertiroidi artmış sistolik basıncıyla birlikte ve izole sistolik hipertansiyonun sekonder nedenlerindedir (7). Hipotiroidi ise diastolik hipertansiyona neden olmaktadır ve bu hastaların çoğunda tiroid hormon replasmanı ile kan basıncı normale dönmektedir (8). Subklinik tiroid hastalıkları ve hipertansiyon birlikteliğine dair tartışmalar günümüzde halen sürmektedir.

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Hipertiroidi hiperadrenarjik bir durumu andırmakta iken hipotiroidide azalmış adrenarjik uyarı ile uyumlu klinik bulgular gözlenmektedir (9). Hipertiroidi vasküler dirençte azalma (10,11), nabız basıncında, kalp dinlenim hızında, sol ventrikül kontraktilesinde, kan hacminde, preloadda, kardiyak debide (12), kapiller yoğunlukta (11) ve arteriyel sertlikte (13) artış ile birlikte. Hipertiroidili hastalarda kardiyak hipertrofi de görülebilmektedir (14). Hipotiroidide ise vasküler direnç artmış (10), kardiyak debi ve nabız basıncı ise azalmıştır (15). Sistemik vasküler dirençte artma subklinik hipotiroidili hastalarda da gösterilmiştir (8).

Hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hastalıklarında metabolik sendrom kriterlerinin birçoğu görülmekte ve aralarındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. Subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiye değinen -çelişkili sonuçlar içerse de- birçok çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom parametrelerinin görülme sıklığını inceledik.

Hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hastalıklarında metabolik sendrom kriterlerinin birçoğu görülmekte ve aralarındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. Subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiye değinen -çelişkili sonuçlar içerse de- birçok çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom parametrelerinin görülme sıklığını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif, kesitsel analitik olarak planlandı. Bu çalışma Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine Şubat 2009 ve Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran 37 subklinik hipertiroidi, 29 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta ve 31 ötiroid kontrol grubu katılımcı ile yapıldı. Toplam hasta sayısı 97 olup; 59'u kadın, 38'i erkekti.

Subklinik hipertiroidi tanısı alan hastaların serbest T3 ve serbest T4 değerleri normal iken tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri normalin altındaydı; subklinik hipotiroidi tanısı alan hastaların ise serbest T3 ve serbest T4 değerleri normal iken TSH değerleri normalin üzerindedir. Kontrol grubunda ise serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri normaldi. Referans aralığı TSH için 0,34-4,25 µIU/ml, serbest T3 için 2,5-3,9 pg/ml ve serbest T4 için 0,61-1,2 ng/dl olarak kabul edildi.

Hastaların özgeçmişinde tiroid hastalığı hikayeleri sorgulandı. Daha önce hipertiroidi ve hipotiroidi tanısı almış, hipotirodi nedeni ile tiroid replasman tedavisi alan, hipertiroidi nedeni ile antitiroid ilaç kullanan veya radyoaktif iyot tedavisi almış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Fizik muayene esnasında boy (cm), kilo (kg), bel çevresi (cm) ve kan basıncı (mmHg) kaydedildi. Beden kitle indeksleri (BKİ), $BKİ (kg/m^2) = \text{Kilo} / (\text{Boy})^2$ formülü ile hesaplandı. Kan basınçları en az 5 dakika dinlenme sonrası sağ koldan sfingometre ile ölçüldü.

Kan örnekleri en az 10 saatlik açlık sonrası alındı. Biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, HDL, low densiti lipoprotein (LDL), trigliserit (TG); hormon parametrelerinden ise insülin, serbest T3, serbest T4, TSH bakıldı. Ayrıca sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) değerleri incelendi.

İnsülin direnci homeostatic model assesment (HOMA-IR) testi kullanılarak değerlendirildi. HOMA-IR aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$HOMA-IR = \text{Açlık insülini (mU/l)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$$

CRP için sayısal değer kullanılmadı; normalden yüksek veya normalden düşük olarak değerlendirildi.

Metabolik sendrom tanısı için NCEP ATP III tanı kriterleri kullanıldı (**Tablo 1**).

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows Release 15.0.0 (6 Sep 2006) bilgisayar programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılım durumu (parametrik/non-parametrik) Kalmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arasında ortalama ve medyan değerlerin karşılaştırılmasında sırasıyla t-test (Mann Whitney u-test) ve ANOVA (Kruskall-Wallis) testi kullanılmıştır. İki sürekli sayısal değişkenin karşılaştırılması için Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategori ve grupların karşılaştırılmasında χ^2 analizi ve Fisher testi kullanılmıştır ve $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 23 ile 82 arasında değişen, subklinik hipertiroidisi olan 37 hasta, subklinik hipotiroidisi olan 29 hasta ve 31 ötiroid kontrol grubu katılımcı dahil edildi. Toplam hasta sayısı 97 olup; 59'u kadın, 38'i erkekti. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsüne rastlanmadı.

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve olmayan katılımcılar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında cinsiyet, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, LDL kolesterol ve TG açısından gruplar benzerdi. HDL kolesterol ortalama değeri subklinik hipertiroidi ve hipotiroidi hastaları arasında benzer bulundu; ancak subklinik tiroid hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında HDL kolesterol ortalama değeri subklinik tiroid hastalarında kontrol gruba göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,044$) (**Tablo 2**).

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda ve kontrol grubunda herbir metabolik sendrom kriterinin pozitif olarak görülme oranları Şekil-1 de verilmiştir. Buna göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte AKŞ yüksek olan hastalar subklinik hipertiroidi grubunda kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarına kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla bulundu. Benzer şekilde TG seviyesi yüksekliği subklinik hipotiroidi hastalarında diğer gruplara kıyasla daha sıkı (**Şekil 1**).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasında HOMA, insülin değerleri benzerdi (**Tablo 3**).

Metabolik sendrom sıklığı subklinik hipotiroidili hastalarda %62,1; subklinik hipertiroidili hastalarda %59,5, subklinik tiroid bozukluğu olan hastalarda %60,6, kontrol grubunda ise %48,4 olup gruplar arasında benzer olarak bulundu ($p=0,515$) (**Tablo 3**) (**Şekil 2**).

Tablo 1. Metabolik Sendrom İçin NCEP ATP III Tanı Kriterleri (2005 revizyonu)

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite	Bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm
Dislipidemi	Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Dislipidemi	HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Hipertansiyon	Sistolik kan basıncı >130 mmHg veya diastolik >85 mmHg veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Hiperglisemi	Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak

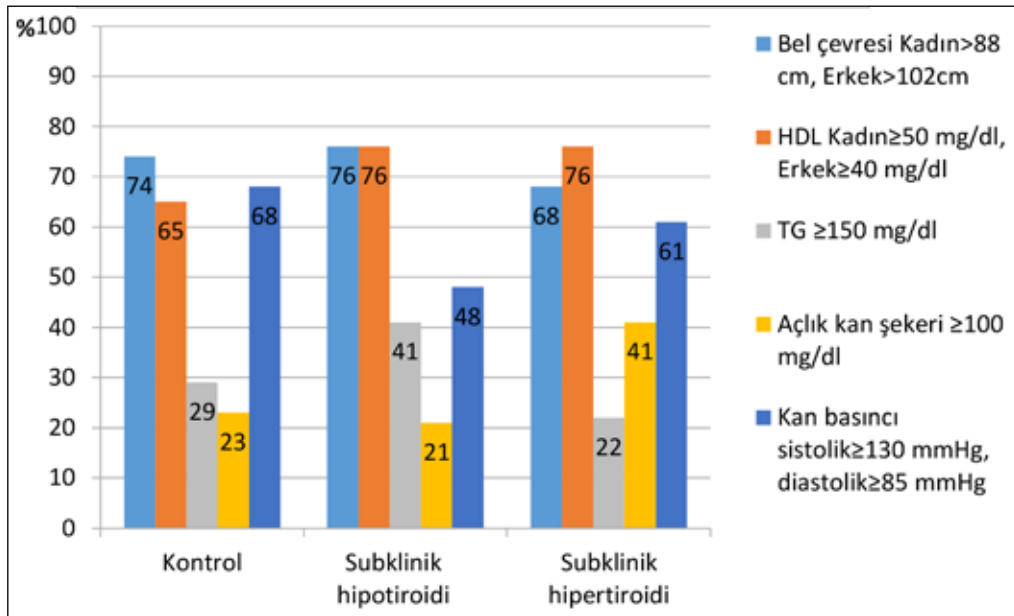
NCEP ATP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

Tablo 2. Kontrol grubu ve subklinik tiroid hastalıklarında yaş, cinsiyet ve metabolik sendrom parametreleri değerlerinin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu (n=66)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri*
Yaş	50±13 (28-75)	55±16 (23-82)	49±16 (23-81)	59±14 (31-82)	0,014
Cinsiyet (E/K)	12/19	26/40	9/20	17/20	0,467
BKİ (kg/m ²)	28,1±6,9 (19,4-43,8)	29,4±6,6 (18,7-55,0)	29,8±6,2 (19,4-45,5)	29,1±7,1 (18,7-55,0)	0,596
Bel çevresi (cm)	103,6±14,5 (77-131)	103,5±14,7 (70,142)	103,5±12,8 (70-129)	103,5±16,2 (80-142)	1,000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	146±30 (100-240)	134±20 (100-190)	132±17 (100-170)	136±23 (100-190)	0,165
Diastolik kan basıncı (mmHg)	85±12 (65-115)	81±14 (60-120)	82±13 (60-120)	81±14 (60-110)	0,392
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93±22 (70-184)	98±43 (68-382)	90±17 (70-149)	104±54 (68-382)	0,530
Total kolesterol (mg/dL)	184±34 (122-243)	177±44 (88-341)	187±47 (88-341)	168±40 (105-280)	0,110
HDL (mg/dL)	44±12 (21-73)	38±11 (12-70)	38±11 (19-70)	38±10 (12-59)	0,044
LDL (mg/dL)	118±29 (61-175)	110±35 (41-229)	120±40 (41-229)	102±30 (45-175)	0,062
Trigliserid (mg/dL)	112±44 (30-220)	133±100 (27-737)	161±128 (46-737)	111±64 (27-347)	0,071

* p değeri subklinik hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubu arasındaki korelasyonu göstermektedir.

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein



Şekil 1. Kontrol ve subklinik kontrol bozukluğunda metabolik sendrom kriterleri

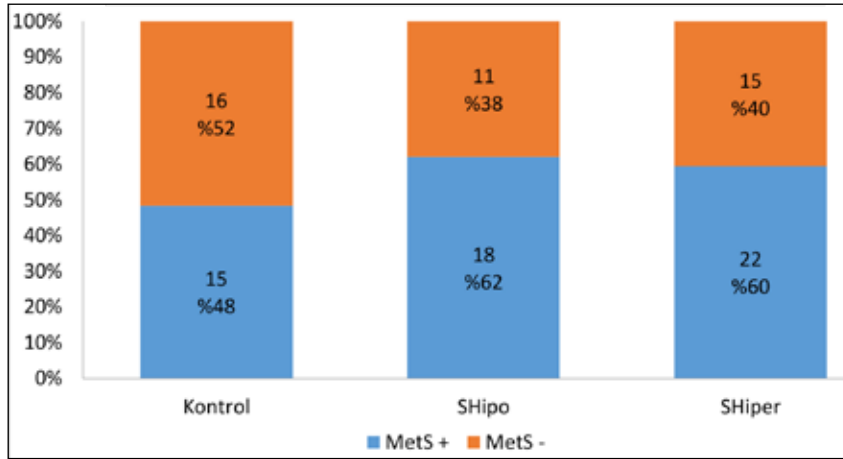
Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasındaki Serbest T3 değerleri benzerdi. Serbest T4 değeri subklinik hipotiroidili hastalarda en yüksek, subklinik hipertiroidili hastalarda ise en düşük değerlerde bulundu (p=0,001). TSH ile serbest

T4 ters orantılı olarak bulundu (p<0,001). TSH ile serbest T3 (p=0,792) ve serbest T3 ile serbest T4 (p=0,204) arasında korelasyon saptanmadı. Anti-TPO ve anti-TG, subklinik hipotiroidi hastalarında en yüksek subklinik hipertiroidi hastalarında ise en düşük değerlerdeydi.

Tablo 3. Kontrol grubu ve subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom sıklığı ve insülin direncini ifade eden parametrelerin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri
HOMA	1,91±1,80	2,17±1,47	2,47±2,30	0,552
İnsülin (uIU/ml)	7,78±4,54	9,51±5,92	10,26±9,70	0,616
MetS kriterleri ortalaması	2,58±1,41	2,62±1,27	2,69±1,28	0,944
MetS sıklığı	%48,4	%62,1	%59,5	0,515

HOMA: Homeostatic model assessment, MetS: metabolik sendrom



Şekil 2. Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom birlikteliği

Subklinik hipotiroidi ve normal grupta anti-TPO veya Anti-TG antikorlarından en az birinin pozitif olması durumu sırasıyla %39 ve %45 iken bu durum subklinik hipertiroidi hastalarında düşüktü (%11, p=0,005). Sedimentasyon hızı subklinik hipotiroidi ve subklinik hi-

pertiroidi hastalarında benzer değerlerde olup kontrol grubundan yüksekti (p=0,011). CRP kontrol grubunun %10'unda, subklinik tiroid hastalarının ise yarıya yakınında yüksek olarak bulundu (p=0,002). Sedimentasyon ile CRP korele bulundu (p<0,001) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Kontrol ve subklinik tiroid hastalık grubunda tiroid fonksiyon testleri, otoantikorlar ve inflamasyon parametrelerinin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri
sT3 (ng/dl)	3,15±0,31	3,09±0,41	3,10±0,36	0,789
sT4 (pg/ml)	0,82±0,15	0,80±0,13	0,98±0,24	0,001
TSH (µIU/ml)	1,56±0,82	6,97±2,00	0,17±0,10	0,000
Anti-TPO (IU/ml)	73,72±200,76	154,22±310,14	12,20±65,37	0,022
Anti-TG (IU/ml)	10,62±36,81	115,52±481,63	7,95±39,60	0,000
Sedimentasyon (mm/saat)	15±9	31±22	31±30	0,011*
CRP				0,002
Pozitif	3 (%10)	11 (%38)	18 (%49)	
Negatif	28 (%90)	18 (%62)	19 (%51)	

* Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu ve kontrol arasındaki korelasyon,

CRP: C-reaktif protein, TG: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 5. Metabolik sendromda klinik ve biyokimyasal değişkenlerin değerlendirilmesi

	Metabolik sendrom				p değeri
	Yok (N=42)		Var (N=55)		
Yaş	50±15	(26-81)	56±14	(23-82)	0,052
Cinsiyet (E/K)	21/21		17/38		0,056
sT3 (pg/ml)	3,12±,35	(2,50-3,87)	3,11±,37	(2,50-3,90)	0,937
sT4 (ng/dl)	0,87±,18	(0,61-1,51)	0,88±,22	(0,65-1,48)	0,697
TSH (µIU/ml)	2,32±2,89	(0,01-10,37)	2,89±3,30	(0,02-10,90)	0,639
Anti-TPO (IU/ml)	70,70±235,40	(0,20-1087,00)	78,15±199,91	(0,20-910,00)	0,161
Anti-TG (IU/ml)	13,74±48,04	(0,00-241,40)	61,75±351,52	(0,00-2585,00)	0,851
BKİ (kg/m ²)	25,30±5,75	(18,73-45,49)	31,80±5,99	(20,55-54,95)	0,000
Bel çevresi (cm)	94,1±13,2	(70,0-128,0)	110,7±11,1	(89,0-142,0)	0,000
Sistolik kan basıncı (mg/dL)	130±21	(100-190)	144±25	(100-240)	0,002
Diastolik kan basıncı (mg/dL)	77±11	(60-105)	86±13	(60-120)	0,001
HDL (mg/dL)	44±13	(12-73)	36±9	(18-56)	0,000
LDL (mg/dL)	110±33	(48-229)	115±34	(41-180)	0,464
TG (mg/dL)	99±57	(30-347)	146±99	(27-737)	0,000
Total kolesterol (mg/dL)	178±43	(88-341)	180±39	(105-280)	0,744
Açlık kan şekeri (mg/dL)	85±9	(70-112)	105±47	(68-382)	0,003
İnsülin (µIU/ml)	7,06±6,78	(0,80-39,80)	10,93±7,22	(3,40-42,30)	0,000
HOMA	1,56±1,81	(0,16-11,01)	2,70±1,86	(0,71-10,59)	0,000
Sedimentasyon (mm/saat)	21±22	(2-84)	29±25	(2-120)	0,029
CRP					0,034
Pozitif	9 (%21)		23 (%42)		
Negatif	33 (%79)		32 (%58)		

BKİ: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, HDL: High-density lipoprotein, HOMA: Homeostatic model assessment, LDL: Low-density lipoprotein, TG: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan homon

Tablo 5'te olgular metabolik sendrom açısından irdelenmiştir. Çalışmaya alınan toplam 97 hastanın 55 (%57)'inde metabolik sendrom tespit edildi. Metabolik sendrom olanlar daha yaşlı olma eğiliminde idi (p=0,052). Metabolik sendrom olan ve olmayan grup arasında serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TPO, anti-TG, total kolesterol ve LDL kolesterol farkı benzerdi. Metabolik sendrom tanımında kullanılan BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, TG, açlık kan şekeri (AKŞ) ve HDL iki grupta farklı olarak bulundu; bununla birlikte insülin, HOMA, sedimentasyon ve CRP de metabolik sendromlu hastalarda daha yüksekti (**Tablo 5**).

Metabolik sendromu olan 55 hastanın 18'inde (%33) subklinik hipotiroidi, 22'sinde (%40) subklinik hipertiroidi vardı. 15 (%27) hasta ise ötiroidi. Metabolik sendromu olmayan hastaların ise 11'inde (%26) subklinik hipotiroidi, 15'inde (%36) subklinik hiper-

tiroidi vardı ve 16 (%38) hasta ise ötiroidi (p=0,515) (**Tablo 6**).

Metabolik sendrom ile birlikte subklinik hipotiroidi olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, BKİ, bel çevresi, TG, HDL kolesterol ve AKŞ benzerdi; metabolik sendromu ve subklinik hipotiroidi olan grubun %61'inde hipertansiyon görülürken metabolik sendromu ve subklinik hipotiroidi olmayan grupta bu oran %93 idi (p=0,046). Ayrıca metabolik sendroma eşlik eden subklinik hipotiroidi hastaların BKİ indeksi subklinik hipotiroidi olmayanlara göre yüksek olma eğilimindeydi (%68'e karşın %32, p=0,062) (**Tablo 6**).

Metabolik sendromu olup subklinik hipertirodisi olan ve olmayan kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, BKİ, bel çevresi, TG, HDL kolesterol, AKŞ ve kan basınçları benzerdi (**Tablo 6**).

Tablo 6. Metabolik sendromu olup, subklinik hipotiroidi/hipertiroidi saptanan ve saptanmayan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (+)					
		Subklinik Hipotiroidi (+) n (%)	Subklinik Hipotiroidi (-)* n (%)	P	Subklinik Hipertiroidi (+) n (%)	Subklinik Hipertiroidi (-)* n (%)	P
BKİ (kg/m ²)	<30	5 (36)	9 (64)	0,062	7 (44)	9 (56)	0,089
	≥30	13 (68)	6 (32)		15 (71)	6 (29)	
Bel çevresi (cm)	Kadın≤88, erkek≤102	0 (0)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	1,000
	Kadın>88, erkek>102	18 (54)	15 (46)		21 (52)	15 (42)	
Kan basıncı (mmHg)	sistolik<130, diastolik<85	7 (87)	1 (13)	0,046	4 (80)	1 (20)	0,629
	sistolik≥130, diastolik≥85	11 (44)	14 (56)		18 (56)	14 (44)	
TG (mg/dl)	<150	8 (50)	8 (50)	0,611	15 (65)	8 (35)	0,361
	≥150	10 (59)	7 (41)		7 (50)	7 (50)	
HDL (mg/dl)	Kadın<50, erkek<40	1 (50)	1 (50)	1,000	4 (80)	1 (20)	0,629
	Kadın≥50, erkek≥40	17 (55)	14 (45)		18 (56)	14 (44)	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	<100	13 (62)	8 (38)	0,261	9 (53)	8 (47)	0,457
	≥100	5 (42)	7 (58)		13 (65)	7 (35)	

* Bu gruplardaki hastalar kontrol grubundan seçilmiştir.

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: High-density lipoprotein, TG: Tiroglobulin

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların tümü NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom parametreleri açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınan bütün vakalar ele alındığında 97 hastanın 55'inde (%57) metabolik sendrom tespit edildi. Ülkemizde 2004 yılında yapılan METSAR çalışmasında 20 yaş ve üzerinde metabolik sendrom sıklığı %33,9 olarak bulunmuştur. Yine Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üzerinde ortalama %36,4 bulunmuştur (16). Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla metabolik sendromun daha yüksek oranda tespit edilmesinin sebepleri arasında hastanemizin referans hastanesi olması, örneklemin rölatif olarak küçük olması ve örneklemin subklinik tiroid hastaları ile sınırlı olması düşünülebilir.

Metabolik sendrom sıklığı subklinik hipotiroidili hastalarda %62,1; subklinik hipertiroidili hastalarda %59,5, subklinik tiroid bozukluğu olan hastalarda %60,6, kontrol grubunda ise %48,4 olarak benzer

oranlarda bulundu. Aynı şekilde 3 grup arasında pozitif metabolik sendrom kriterleri ortalaması ve her bir metabolik sendrom kriterinin pozitif olarak görülme oranlarını da benzerdi.

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarla ötiroid kontrol grubu metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırdıklarında bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, AKŞ ,TG, total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri benzerdi. HDL kolesterol ortalama değeri subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastaları arasında benzerdi; ancak subklinik tiroid hastalarında ötiroid kontrol gruba göre anlamlı şekilde daha düşüktü.

Aşık hipotiroidizmin geridönüşümlü diyastolik hipertansiyon ile birlikteliği sıklıdır. Aşık hipotiroidide olduğu gibi subklinik hipotiroidide de 3 faktör sistemik hipertansiyona katkıda bulunabilir, bunlar; artmış periferik vasküler direnç, artmış arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyondur. İlımlı tiroid hormon eksikliğinin vasküler tonusu etkilediğine, arteriyel duvar sertliğini

artırdığına ve endotelial disfonksiyona eşlik ettiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Tümünde olmakla birlikte bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili normotansif hastalarda, ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında kalbin ardyükünde ve ortalama arteriyel basınçta artış saptanmıştır, bu bulgu ılımlı tiroid hormonu eksikliğinin vasküler tonusu etkileyebileceğini göstermektedir. Subklinik hipotiroidide ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncının anlamlı derecede arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (17). Luboshitzky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili ve ötiroid kadınlar karşılaştırıldıklarında sistolik kan basıncında anlamlı farklılık yokken diyastolik kan basıncını subklinik hipotiroidili kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (18). Aşkar hipertroidide hipertansiyon riski artışı tutarlı bir bulgu olmasına rağmen subklinik hipertiroidi ile arteriyel kan basıncı arasındaki ilişki yeterince açık değildir. Völzke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subklinik hipertroidide hipertansiyon riskinin artmadığını, hatta şaşırtıcı bir şekilde TSH düzeyi düşük olan hastalarda ötiroid hastalara göre sistolik kan basıncının daha düşük seyrettiğini saptamışlardır. Diastolik kan basıncı ve nabız basıncında ise anlamlı fark bulamamışlardır (19). Başka bir çalışmada ise subklinik hipertroidinin kan basıncında ve nabız basıncında değişiklik ve hipertansif olay ile birliktelik göstermediği tespit edilmiştir (20). Walsh ve arkadaşları subklinik hipotiroidide ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ve hipertansiyon prevalansının ötiroid hasta grubundan farklılık göstermediğini, subklinik hipertroidide ise hipertansiyon prevalansını ötiroid hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlar (21). Duan ve arkadaşları subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve aralarında bir bağlantı olmadığına karar vermişlerdir (22). Biz ise çalışmamızda subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı farklılık saptamadık.

Subklinik hipotiroidinin serum lipid profili üzerine etkisi ve L-T4 tedavisiyle lipid profilindeki değişimler tartışmalı bir konudur. Subklinik hipotiroidide LDL düzeyinin arttığı ve tiroid hormon replasmanı ile normal değerlere gerilediği gösteren çalışmalar (5) olduğu gibi L-T4 tedavisi ile ötiroid durum sağlandığında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (6). Caraccio ve arkadaşları subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre TG ve HDL değerlerini benzer oranlarda bulurken; total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerini subklinik hipotiroidi hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Hastalara L-T4 tedavisi verip 6 ay ötiroid halde izledikten sonra aynı değerlere tekrar

baktıklarında hem total hem de LDL kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Hatta TSH değerleri daha yüksek olanlarda tedavi ile kolesterol düşüşlerinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (4). Tuzcu ve arkadaşları da subklinik hipotiroidili hastalarda total ve LDL kolesterol değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (23). Biz ise çalışmamızda subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında TG, total ve LDL kolesterollerini benzer oranlarda bulurken subklinik tiroid hastalarında HDL kolesterol değerini daha düşük bulduk. Çalışmalar arasında subklinik hipotiroidi ve lipid paterni ilişkisindeki zıt bulguların nedeninin yaş, cinsiyet, etnik köken, subklinik hipotiroidinin süresi, TSH düzeyleri ve subklinik hipotiroidinin nedeni gibi birçok faktörün farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (17). Subklinik tiro-toksikozun glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkileri açık değildir. Yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalar düşük serum total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerine eğilimli bulunmuş ve 3 aylık metimazol tedavisi sonrası tüm değerlerde artış izlenmiştir (24). Heemstra ve arkadaşları L-T4 tedavisi verilerek subklinik hipertiroidi oluşturulan hastaları ötiroid hastalarla karşılaştırmış; glukoz toleransı, HOMA, lipid profillerini benzer bulmuşlardır ayrıca hastaları 6 ay boyunca izlenmiş bu süre sonunda da herhangi bir farklılık tespit etmemişlerdir (25).

Artmış serum CRP düzeyleri koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokart infarktüsü riskini artıran bir markır olarak öngörülmektedir. Koroner arter hastalarında aterosklerotik plağı içine alan inflamasyonun trombozu ve bunu izleyen infarktüse eğilimi artırdığı varsayılmaktadır. CRP de inflamasyon sırasında arttığı için bu durumla ilişkilidir (26). Metabolik sendromda endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte, bileşenleri ile CRP düzeyi korelasyon göstermekte ve metabolik sendromlu hastalarda CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır (27). Biz de çalışmamızda CRP değerini metabolik sendromlu hastalarda ve subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidisi olanlarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. Aynı şekilde inflamasyon parametrelerinden sedimantasyon hızı da CRP değeriyle korele olarak subklinik tiroid hastalarında yüksekti.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan hastalarda 3 hastadan birinde, olmayanlarda ise 4 hastadan birinde subklinik hipotiroidi saptadık. Uzunlulu ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan her 6 hastadan birinde, olmayanlarda ise her 16 hastadan birinde subklinik hipotiroidi bulmuşlardır (28). Bizim çalışmamızın amacı subklinik tiroid hastalarında metabolik sendrom sıklığını saptamak olduğu ve çalışma az

sayıda hasta ile yapıldığı için, bulduğumuz sonuçların Uzunlulu ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olduğunu düşünmekteyiz. Yine de bu bulgular ile metabolik sendromu olan hastalara yaklaşımda subklinik tiroid bozukluklarının araştırılmasını önerebiliriz. Daha önce literatürde metabolik sendrom ve subklinik hipertiroidi arasındaki ilişkiyi yansıtan araştırmaya rastlamamakla birlikte biz metabolik sendromlu hastaların %40'ında subklinik hipertiroidi saptamış bulunmaktayız.

Çalışmamızda hem subklinik hipotiroidili hem de subklinik hipertiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı artışına rastlamadık; ancak metabolik sendromun her bir parametresi tek tek ele alındığında, her ne kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da subklinik hipotiroidide HDL düzeyinin düşük bulunması, hipertansiyon prevalansının (17,18) ve insülin direncinin artması (29) yine subklinik hipertiroidide hipertansiyona sık rastlanılması (21) gibi bulguların saptanması subklinik tiroid hastalarında kardiyovasküler morbiditenin artabileceğini göstermektedir. Ayrıca subklinik hipotiroidide çalışmalar arası karşıt bulgu ve görüşler olsa da LDL düzeyinin artması (4,23,30), endotelial disfonksiyonun bulunması (29), CRP düzeyinin artması (23), sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bozulması (17), subklinik hipertiroidide ise artmış kalp hızı ve atriyal aritmi riski ve sol ventrikül kitlesinde artış (17) gibi nedenlerle kardiyovasküler morbidite sıklığı yüksektir. Metabolik sendromun zaten kendisinde kardiyovasküler hastalık riski artmış olup bu hastalara subklinik tiroid hastalıkları da eklendiğinde bu riskin daha da artabileceği düşüncesindeyiz. Dolayısıyla bu birlikteliği saptamak ve kardiyovasküler hastalıkların önüne geçebilmek için subklinik tiroid hastalıkları olan bireylerin metabolik sendrom parametreleri açısından değerlendirilmesinin, aynı şekilde metabolik sendromlu hasta grubunda en azından TSH düzeyinin taranmasının ve subklinik hipotiroid hastalığı saptanması durumunda ise tedavinin gerekliliği yönünden değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Etik onay: Çalışma 2009-2010 yılları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma hastanesi arşiv kayıtlarından retrospektif olarak yapılmıştır ve sorumlu yazarın Tıpta Uzmanlık Tezidir ve uluslararası 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Huang, PL, A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231-7.
- Lonn, L, K Stenlof, M Ottosson, et al., Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(12):4269-73.
- Duntas, LH, Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):287-93.
- Caraccio, N, E Ferrannini, and F Monzani, Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(4):1533-8.
- Razvi, S, L Ingoe, G Keeka, et al., The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92(5):1715-23.
- Prats Julia, M, [Effect of treatment with levothyroxine in the lipid profile of the patients with subclinical hypothyroidism]. *Endocrinol Nutr*, 2009; 56(1):13-7.
- Prisant, LM, JS Gujral, and AL Mulloy, Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006;8(8):596-9.
- Taddei, S, N Caraccio, A Virdis, et al., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88(8):3731-7.
- Levey, GS and I Klein, Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990;88(6):642-6.
- Napoli, R, B Biondi, V Guardasole, et al., Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001;104(25): 3076-80.
- Vargas, F, JM Moreno, I Rodriguez-Gomez, et al., Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2): 197-212.
- Klein, I and S Danzi, Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116(15):1725-35.
- Palmieri, EA, S Fazio, V Palmieri, et al., Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* 2004;150(6): 757-62.
- Dorr, M, B Wolff, DM Robinson, et al., The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90(2): 673-7.
- Danzi, S and I Klein, Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*, 2004;29(3):139-50.
- Özata, M and A Yönm, *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet* 2006.
- Biondi, B and DS Cooper, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.
- Luboshitzky, R, A Aviv, P Herer, et al., Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(5): 421-5.
- Volzke, H, D Alte, M Dorr, et al., The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens* 2006 24(10):1947-53.
- Volzke, H, T Ittermann, CO Schmidt, et al., Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4): 615-21.
- Walsh, JP, AP Bremner, MK Bulsara, et al., Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(4): 486-91.

22. Duan, Y, W Peng, X Wang, et al., Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine*, 2009;35(2):136-42.
23. Tuzcu, A, M Bahceci, D Gokalp, et al., Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52(1):89-94.
24. Caparevic, Z, D Stojanovic, V Ilic, et al., [Lipid abnormalities in elderly patients with subclinical hyperthyroidism]. *Med Pregl* 2003;56(11-12): 564-7.
25. Heemstra, KA, JW Smit, CF Eustatia-Rutten, et al., Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(6): 737-44.
26. Robbins, SL and V Kumar, Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed., Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1450 p.
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, MSÇG, Metabolik sendrom kılavuzu. 2009. 3.
28. Uzunlulu, M, E Yorulmaz, and A Oguz, Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007;54(1): p. 71-6.
29. Fatourechi, V, Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*, 2009;84(1):65-71.
30. Razvi, S, A Shakoor, M Vanderpump, et al., The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2998-3007.

Investigation of the Risk of Sudden Cardiac Death Using Heart Rate Variation in Migraineurs

Migrenli Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği Kullanılarak Ani Kardiyak Ölüm Riskinin Araştırılması

Seyda CEVIK GUNERİ¹, Mehmet Celalettin GUNERİ², Gulay AYDIN³

¹ Bossan Hospital, Neurology Clinic, Gaziantep, Türkiye

² Bossan Hospital Internal Medicine Clinic, Gaziantep, Türkiye

³ Darıca Farabi Education and Research Hospital Cardiology Clinic, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Migren sempatik sinir sisteminin disfonksiyonundan kaynaklanan ve çeşitli klinik özelliklerden oluşan epizodik bir sendromdur. Çalışmamızın amacı, migrenli hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin ve otonom disfonksiyonun kalp hızı türbülansı (KHT) ve kalp hızı değişkenliği (KHD) ile değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya 18 yaş üstü ve 70 yaş altı Nöroloji kliniği tarafından takipte olan 35 kronik migrenli ve 42 sağlıklı birey olmak üzere 77 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların 24 saatlik holter kaydı yapıldı. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri Avrupa Kardiyoloji Derneği çalışmaları kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Tonset ölçümleri bakımından migren ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($P=0.004$). Diğer değişkenler bakımından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bulgularımız migrenli hastalarda kalp hızı türbülans parametrelerinden Tonset'in migrenlilerde otonomik fonksiyonla ilişkili olduğunu gösterirken kalp hızı değişkenliği parametrelerinin migrenli hastalarda otonomik disfonksiyonla ilişkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Migren, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbülansı

Abstract

Objective: Migraine is an episodic syndrome that results from dysfunction of the sympathetic nervous system and consists of various clinical features. The aim of our study is to evaluate the risk of sudden cardiac death and autonomic dysfunction in patients with migraine by heart rate turbulence (HRT) and heart rate variability (HRV). In addition, it is aimed to inform patients about their cardiovascular risks.

Material and methods: A total of 77 individuals, 35 of whom were chronic migraine sufferers and 42 healthy individuals, who were followed up by the neurology clinic over the age of 18 and under the age of 70, were included in this study. A 24-hour holter recording was made for all participants. Heart rate variability and heart rate turbulence parameters were calculated using European Society of Cardiology studies.

Results: A significant difference was found between the migraine and control groups in terms of Tonset measurements ($p=0.004$). There was no statistically significant difference in terms of other variables.

Conclusion: Our findings showed that Tonset, one of the heart rate turbulence parameters, was associated with autonomic function in patients with migraine, whereas heart rate variability parameters were not associated with autonomic dysfunction in patients with migraine.

Keywords: Migraine, heart rate variability, heart rate turbulence

Correspondence: Seyda CEVIK GUNERİ, Bossan Hospital Neurology Clinic, Gaziantep, Türkiye

Phone: +90 5056295587 **e-mail:** drseydacevik@hotmail.com

ORCID No (respectively): 0000-0002-1756-5062, 0000-0002-2946-5050, 0000-0002-3151-4448

Submission date: 27.04.2024

Acceptance date: 04.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1474483

INTRODUCTION

Migraine headaches are generally thought to be associated with arterial vasomotor and autonomic nervous system abnormalities (1). However, it is unclear whether autonomic dysfunction is the result or cause of migraine (2). Like many systems in the body, the heart is controlled by the autonomic nervous system. The heart autonomic nervous system regulates its work through sympathetic and parasympathetic branches that dynamically control beat-to-beat differences.

Heart rate variability (HRV), which is defined as cyclic changes in sinus rate over time, is considered as a measure of cardiac autonomic tone and an indicator of the cardiorespiratory system, as it provides information about sympathetic-parasympathetic balance (3).

HRV analysis provides very useful information in determining mortality risk and evaluating sinoatrial responses to autonomic stimuli in selected patient populations. The clinical significance of depressed HRV has been demonstrated in two areas; in risk assessment after acute myocardial infarction (AMI) and as an early warning sign in diabetic neuropathy (3).

It is a physiological phenomenon that the intervals of heartbeats constantly change in normal sinus rhythm in healthy individuals. Respiration, thermoregulation and baroreflex mechanisms underlie these periodic fluctuations. Ventricular arrhythmias that can lead to sudden death appear as a combination of 3 factors; arrhythmogenic substrate, arrhythmogenic trigger and fluctuations in autonomic tone. Coronary angiography, echocardiography, radionuclide ventriculography, and signal-averaged electrocardiography (ECG) are used to identify the arrhythmogenic substrate. Holter monitoring is used to detect arrhythmogenic triggering (ventricular ectopic activity). Autonomic tone is difficult to define. Heart rate variability appears to be very promising in investigating cardiovascular responses to changes in autonomic tone (4). Automation in the heart is intrinsically linked to pacemaker tissues. But speed and rhythm are under the control of the autonomic nervous system. The parasympathetic effect on the heart rate is caused by the secretion of acetylcholine (ACh) through the vagus nerve. Muscarinic ACh receptors respond by increasing potassium (K) transport across the cell membrane. The sympathetic effect on heart rate is mediated by epinephrine and norepinephrine. Membrane phosphorylation, which begins in a cyclic adenosine monophosphate (c-AMP)-dependent manner with beta (β) receptor stimulation, accelerates the slow diastolic depolarization (5).

Vagal indices of HRV increase at night and sympathetic indices increase during the day. This is because

both systems have different circadian rhythms. Beside the cardiac sympathetic nerve impulse output rate short-frequency HRV (0.1 Hz) depends on various factors, including, multiple neural reflexes, cardiac adrenergic receptor sensitivity, post-synaptic signal transduction, and electrochemical coupling (5).

Heart Rate Variability is an indirect indicator of cardiac autonomic activity by which the beat-to-beat variability of the R-R interval is measured. HRV measurement is usually made using recordings obtained during Holter monitoring. In order for the recordings to be valid, the factors affecting the heart rate must be constant throughout the recording period. The first step in the measurement is the analysis of the successive R waves measured on the surface electrocardiogram (ECG). After ECG recordings are made, HRV parameters are calculated with the help of statistical methods via a special computer. Since R waves are used, abnormal beats must be cleared from the recording. If more than 85% of the recorded beats are normal R beats, measurement can be made.

Heart rate variability measurement methods are;

- Time Domain Methods
- Frequency Domain Methods. We used time domain methods in our study.

Simple time area variables include the mean normal-to-normal (NN) interval, mean heart rate, and the difference between the longest and shortest NN interval. NN intervals, indexes calculated from the differences between (RMSSD, pNN50) are short-term measurements and show high-frequency variations in heart rate. These are completely independent of diurnal and other effects on heart rate and reflect changes in vagal regulated autonomic tone (6). With these measurements, changes in heart rate secondary to breathing, tilt and valsalva maneuver are evaluated (6). Time-dependent parameters of HRV are shown in **Table 1** (7).

Heart Rate Turbulence (Cycle) originates from the principle of acceleration of sinus rhythm, which occurs as a reflex against hypotension that occurs as a result of the inability to fill the entire ventricle with blood due to the short diastole period during ventricular premature beat in patients in sinus rhythm (sinus rhythm and ventricular premature beat are indispensable rules). HRT is also defined as fluctuations in sinus cycle length after a ventricular premature beat and is an indicator of baroreflex sensitivity (8,9). It has proven clinical importance in demonstrating mortality and sudden cardiac death after myocardial infarction. It is recommended in a few small studies to be used in other heart diseases (10). Under normal conditions, after ventricular premature beat (VPB), the heart accelerates for one or two beats,

Table 1. Time Dependent Parameters of Heart Rate Variability

Variable	Unit	definition
Average NN	ms	Mean cycle length between two normal heart beats
SDNN	ms	Difference of all NN intervals throughout the review
SDNN index	ms	Mean of the std. deviations of all NN intervals in 5-minute recordings
SDANN	ms	Std. deviation of mean NN intervals in 5-minute recordings during the study period
RMSSD	ms	In 24-hour recording the squareroot of the sum of the squares of consecutive NN intervals' differences
NN50 Count		Neighborhood Number of the NN intervals separated by more than 50 ms during the entire recording
pNN50	%	NN 50 divided by the total number of all NNs
Triangular Index	ms	All NN intervals divided by the number of NN intervals in the mode length

NN: Normal-normal, ms : milliseconds, mean: average, std: standart

Table 2. Normal Values Of Heart Rate Variability (7)

Temporal Measurements	Normal values
SDNN [ms]	141±39
SDANN [ms]	127±35
RMSSD [ms]	27±12

then slows down to 9-10 beats and normalizes before 20 beats. HRT consists of two components; turbulence onset (TO) (Tonset) and turbulent slope (TS) (Tslope). Under normal conditions, a sudden drop in systolic and diastolic blood pressure occurs after VPB. This decrease is followed by an early increase (decreased vagal tone) (TO). This phase of acceleration is followed by an increase in blood pressure and a decrease in blood pressure (TS). These parameters can be calculated through a program over 24-hour ECG Holter recordings, as well as from device memory records of patients with an implantable cardioverter defibrillator and using VPBs created with intracardiac stimulation in the electrophysiology laboratory (11). Although the exact mechanism is not known, the decrease in blood pressure caused by VPB is sensed by the baroreceptors in the aortic and carotid arches and leads to a decrease in vagal activity first and then an increase in sympathetic activity. The pulse pressure, which increases with the beat coming after the compensatory interval, has the opposite effect and causes an increase in vagal activity and a decrease in sympathetic activity. As a result, the heart first accelerates and then slows down (8).

Heart Rate Turbulence Measurement Technique

At least five suitable VPBs are required for HRT measurement. TO is calculated as follows:

$$\frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100 = TO$$

In summary, TO represents the percentage of heart acceleration after VPB, with negative values reflecting cardiac acceleration (normal response), positive values reflecting slowing (abnormal response).

TS was defined as “the most positive value from the regression slopes of 5 consecutive RR interval slices within the first 20 sinus RR intervals following VPB”, which is an indication of the maximum degree of slowing within 5 beats.

Schmidt *et al.* found the normal values of TO and TS to be <0% and >2.5 ms/RR, respectively. TO≥0 and TS≤2.5 ms/RR are considered abnormal. VPB is performed using ECG-Holter recordings. Not all ventricular premature beats detected by the device are used. Parasites must be removed. Some criteria have been defined that VPBs must meet in order to be used in HRT analysis (8). These criteria are shown in **Table 3**.

MATERIALS AND METHODS

In our study, 45 migraine sufferers and 45 healthy individuals followed by the neurology clinic over the

Table 3. Eligibility Criteria of Ventricular Premature Beats (VPB) For HRT.

<input type="checkbox"/>	5 beats before VEA and 15 beats after compensatory pause, there must not be arrhythmia, interference or false
<input type="checkbox"/>	RR intervals of sinus beats should not be shorter than 300 ms or longer than 2000 ms
<input type="checkbox"/>	There should be no more than 200 ms difference between two consecutive RR intervals
<input type="checkbox"/>	Reference interval with RR intervals (average of the last 5 sinus intervals before VEA) should not differ by more than 20%
<input type="checkbox"/>	The pre-extrasystolic interval before VEA must be at least 20% shorter than the normal RR interval and the post-extrasystolic interval must be at least 20% longer than the reference interval

VEA: Ventricular Premature Beats

age of 18 and under the age of 70 were compared. The diagnosis of migraine was established according to the criteria of the Headache Classification Committee of the International Headache Society. The patients included in the study did not have concomitant heart diseases such as heart valve disease, heart failure and cardiac rhythm disorder, thyroid disorders, did not use diabetic, hypertensive and cardiac medication, had normal blood laboratory values, did not consume alcohol and did not diagnose with any central or peripheral nervous system disease.

A Biomedical Systems Digital Holter Recorder device was installed for ECG Holter. 24-hour recordings were taken. After the data were loaded into the computer, they were read with the Century 3000 program. Artifacts have been removed. Time area measurement parameters of HRV were calculated automatically. Data for HRT were transferred to the "HRT" program and automatic measurements were made.

Statistical Analysis

The conformity of the numerical variables to the normal distribution was tested with the Shapiro Wilk test. Student's t test was used to compare normally distributed variables in 2 independent groups, and Mann Whitney U test was used to compare non-normally distributed variables in two independent groups. Relationships between categorical variables were tested with the Chi-square test. SPSS 22.0 package program was used in the analysis. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

In our study, HRV parameters determining cardiac autonomic dysfunction did not show a statistical difference between patients with migraine and the control group. However, Tonset, which is one of the HRT parameters, p value was found < 0.05 in patients with migraine and it was statistically significant. Other results are given and commented at the tables, below.

Table 4. General Descriptive Statistics

	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Age	90	18	69	32,72	11,688
Tonset	49	-10,2320	18,8600	-1,249329	4,5314416
Tslope	49	-3,2000	94,0000	11,879592	14,9803619
SDNN	90	16,0000	210,0000	100,666667	44,9511595
SDANN_index	90	,0000	193,0000	79,188889	47,4384035
SDNN_index	90	16,0000	179,0000	57,755556	23,7705847
RMSSD	90	8,0000	153,0000	36,722222	25,2689034
PNN50	90	,0000	79,0000	10,822222	12,7777702

Table 5. Comparison of HRV And HRT Parameters of Patients With And Without Migraine (Comparison of Categorical Variables)

Present		MIGRAINE		Total	p
		absent			
Tslope	normal	22	21	43	0,233
		51,20%	48,80%	100,00%	
	abnormal	1	5	6	
		16,70%	83,30%	100,00%	
	no response	22	19	41	
		53,70%	46,30%	100,00%	
Tonset	normal	20	11	31	0,004 *
		64,50%	35,50%	100,00%	
	abnormal	3	15	18	
		16,70%	83,30%	100,00%	
	no response	22	19	41	
		53,70%	46,30%	100,00%	
RMSSD	normal	30	24	54	0,197
		55,60%	44,40%	100,00%	
	abnormal	15	21	36	
		41,70%	58,30%	100,00%	
SDANN index2	normal	19	16	35	0,517
		54,30%	45,70%	100,00%	
	abnormal	26	29	55	
		47,30%	52,70%	100,00%	
SDNN	normal	20	18	38	0,67
		52,60%	47,40%	100,00%	
	abnormal	25	27	52	
		48,10%	51,90%	100,00%	

Comment: Significant difference was found between migraine and control groups in terms of tonset measurements ($p=0.004$). No significant difference was found in terms of other variables.

Table 6. Relationship Between Heart Rate Variability Parameters And Migraine

GROUP STATISTICS					
	MIGRAINE	N	Mean	Std. Deviation	P
SDNN_index	absent	45	56,11111	2,603072	0,515
	present	45	59,4	4,301092	
SDANN_index	absent	45	82,02222	7,026824	0,574
	present	45	76,35556	7,170306	
SDNN	absent	45	102,6444	6,522855	0,679
	present	45	98,68889	6,935403	

Comment: There was no significant difference between heart rate variability parameters and migraine

Table 7. Relationship Between Patients with Migraine and Age

	MIGRAINE	N	MEAN	Std. Deviation	P
AGE	present	45	34,24	11,983	0,192
	absent	45	31,20	11,313	

Comment: There was no significant difference in age between patients with and without migraine ($p=0.192$).

DISCUSSION

Autonomic dysfunction symptoms are common both during and among migraine attacks in patients with migraine (12). Many studies evaluating the autonomic balance of migraineurs have produced conflicting results regarding the extent of sympathetic and parasympathetic dysfunction. Most studies show sympathetic disorder with lesser degree of parasympathetic disorder (12). Parasympathetic activity continues to be less affected by sympathetic activity in the interictal period. HRV studies have shown stronger parasympathetic impairment than autonomic cardiovascular reflex test studies (13).

A decrease in HRV is an indicator of increased sympathetic tone and decreased vagal tone, and is associated with an increase in fatal ventricular arrhythmias (14). It has been stated in previous studies that HRV can be used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. It has been reported in observational studies that it can also be used in non-ischemic dilated cardiomyopathies (15). Fauchier *et al.* found a weak to moderate correlation between SDNN and left ventricular functions in 93 patients with dilated cardiomyopathy. In multivariate analyzes, these investigators stated that SDNN is an independent risk factor for cardiac death or heart transplant (16). In the study investigating the relationship of HRV with occupational health, it was found that HRV values decreased when sympathetic activity increased; it has also been observed that HRV values increase in cases where parasympathetic activity increases (17). In assessments using HRV frequency domain measurements, cardiac autonomic function was observed to begin to decline between the ages of 60 and 70, and became evident above the age of 75 (18). Contrary to these studies, Pogacnik *et al.* and Mikamo *et al.* found no impairment in cardiac autonomic function in patients with migraine using HRV (19,20).

In our study, however, no significant difference was found between the migraine patients and the control group in terms of age and HRV parameters, and no autonomic dysfunction was found. Thus, it was thought that HRV values in terms of cardiac autonomic disorder

were not a predictor of autonomic dysfunction in patients with migraine and were not suitable for evaluation in terms of sudden cardiac death.

HRT was first reported by Schmidt *et al.* defined as a predictor for mortality after acute myocardial infarction (8). Abnormal HRT values were found in heart failure and it was observed that hemodynamic changes, sympathetic system activation, impaired baroregulatory mechanisms, and abnormal HRT values were closely related (8).

In a study investigating HRT in migraine patients, it was reported that no difference was found between the patients with migraine and the control group in the TO and TS data (21).

In our study, while TS values, one of the HRT parameters, were found to be normal, significant deterioration was found in TO values.

Since the TO and TS values, which are among some of the patients' HRT parameters we included in our study, were not found in the holter records, the HRT parameters were determined in a limited number. Therefore, the results presented in the study should be evaluated in the light of these limitations. It was thought that if our study was conducted with larger sample groups, it could provide more meaningful results.

As a result, no statistically significant difference was detected between the patients with migraine and the control group, whose heart rate variability was evaluated. TO, which is the heart rate turbulence parameter, was found to differ significantly in patients with migraine compared to the control group. In the light of these data, it was concluded that the relationship between migraine and sudden cardiac death could not be determined using heart rate variability, but TO, which is a heart rate turbulence parameter, may be a predictor for cardiac problems due to autonomic deterioration in patients with migraine. On the other hand, due to the limitations mentioned above, it was thought that more meaningful results could be obtained by conducting comprehensive cardiac autonomic function studies.

Ethic Approval and Informed Consent: The study complied with the principles of the international Declaration of Helsinki, and ethical approval was obtained from Cumhuriyet University Clinical Research Ethics Committee (Date: 22.02.2011; protocol no:45). An informed consent form was taken from the participants.

Funding: This work has not received any funding.

Declaration of Competing Interest: None.

Author Contribution Statement: The authors declare they equally contributed to the manuscript.

REFERENCES

- Laffitte C, Even C, Henry-Lebras F, et.al. Migraine and angina pectoris by coronary artery spasm. *Headache* 1996;36:332–4.
- Yakinci C, Mungen B, Er H, et.al. Autonomic nervous system function in childhood migraine. *Pediatr Int* 1999;41:529–33.
- Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2001;29:238-45
- Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70:955-64
- Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I, eds. *Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000;300-14
- Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et.al. Time domain measurements of heart rate variability *Cardiol Clin* 1992;10:487-498
- Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et.al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390–1396.
- Lin LY, Lai LP, Lin JL, et.al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427–431.
- Mari A. Watanabe, MD, Heart Rate Turbulence: a Review, *PhD Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2003;3(1):10-22
- Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:102–109.
- Miglis, M. G. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Current Pain and Headache Reports* 2018;22(3).
- Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, et.al. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache J Head Face Pain [Internet]*. 1999 [cited 2017 Nov 8];39(2):108–17
- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:88–101.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death *European Heart J*, 2006;27:2099-2140
- Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et.al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30:1009-1014
- Togo E, Takahashi, M. Heart Rate Variability in Occupational Health —A Systematic Review. *Industrial Health*, 2009;47(6):589–602.
- Stein, P. K., Barzilay, J. I., Chaves, P. H. M., et.al.(2008). Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and Ageing*, 2008;38(2):212–218.
- Pogacnik T, Sega S, Pecnik B, et.al. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache* 1993;33:545–50.
- Mikamo K, Takeshima T, Takahashi K. Cardiovascular sympathetic hypofunction muscle contraction headache and migraine. *Headache* 1989;29:86–9.
- Avşar, A., Yaman, M., Kilit, C., et.al. A Heart Rate Turbulence Study to Assess Cardiac Autonomic Function in Migraineurs *Turbulence Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie* 2007;70(2):174-177

Kahramanmaraş İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multipleks PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması

*Investigation of the Prevalence of Viral and Bacterial Agents by Multiplex PCR Method in
Patients with a Pre-Diagnosis of Acute Respiratory Tract Infection
in Kahramanmaraş Province*

Özlem KİRİŞÇİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastalarda solunum yolundan izole edilen patojenlerin dağılımı ve sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve yöntemler: 1 Nisan - 31 Haziran 2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı hastalarının solunum yolu örnekleri, multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (MRT-PZR) Bio-Speedy Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T (Bioeksan, İstanbul, Türkiye) paneli ile incelendi. Bu panel, 18 virüs ve 6 bakteriyi aynı anda tespit edebilme kapasitesine sahiptir ve örneklerin nükleik asitleri Bio-Rad Thermal Cycler CFX96 (Bio-Rad, ABD) cihazında analiz edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 448 solunum örneğinden 168'i (%37.5) pozitif çıktı. Bu pozitif örneklerde toplam 246 patojen belirlendi; bunların 84'ü (%34.1) viral, 162'si (%65.9) bakteriyel etkenlerden oluştu. En sık rastlanan patojenler *Haemophilus influenzae* (n=100) ve *Streptococcus pneumoniae* (n=62) oldu. Pozitif örneklerin 102'sinde (%22.8) tek etken, 57'sinde (%12.7) ikili etken, 9'unda (%2) 2 ve daha fazla etken pozitifliği saptanırken, 280'inde (%62.5) etken saptanmadı. Koenfeksiyonlar arasında SARS-CoV-2'nin yalnızca 7 örnekte tespit edildiği gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma, solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle ilk kez ilimizde kapsamlı olarak değerlendirildiği bir araştırmadır. Bulgular, geniş bir patojen yelpazesi ve koenfeksiyon çeşitliliği göstermektedir. Araştırmada, geniş bir etken patojen yelpazesi belirlenmiş olup, en sık saptanan patojenler sırasıyla *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. MRT-PZR yönteminin hızlı ve hassas tanı sağlayarak gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebileceği, enfeksiyon kontrolü açısından klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu, Solunum virüsleri, Prevalans

Abstract

Objective: This study aimed to determine the distribution and frequency of pathogens isolated from respiratory tract samples of patients presenting at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Research and Application Hospital.

Materials and methods: Between April 1 and June 31, 2023, respiratory samples from patients with acute respiratory tract infections at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital were analyzed using the Bio-Speedy Respiratory RT-qPCR MX-24T panel. This panel can simultaneously detect 18 viruses and 6 bacteria, and nucleic acids from the samples were analyzed using the Bio-Rad Thermal Cycler CFX96.

Results: Out of 448 respiratory samples evaluated, 168 (37.5%) were positive. Among these positive samples, 246 pathogens were identified; 84 (34.1%) were viral, and 162 (65.9%) were bacterial. The most frequently detected pathogens were *Haemophilus influenzae* (n=100) and *Streptococcus pneumoniae* (n=62). While 102 (22.8%) of the samples were positive for a single agent, 57 (12.7%) were positive for two agents, 9 (2%) were positive for 2 or more agents, and no agent was detected in 280 (62.2%) samples. Co-infections with SARS-CoV-2 were observed in only 7 samples.

Conclusion: This study is the first comprehensive evaluation of respiratory pathogens using molecular methods in our region. The findings reveal a wide range of pathogens and co-infection diversity. The study identified a broad spectrum of pathogens, with *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* being the most common.

The MRT-PZR method can prevent unnecessary antibiotic use by providing rapid and sensitive diagnosis and will guide clinicians in terms of infection control.

Keywords: Respiratory tract infections, Multiplex polymerase Chain reaction, Respiratory viruses, Prevalence

Yazışma Adresi: Özlem KİRİŞÇİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kahramanmaraş, Türkiye.

Telefon: +90 5052929196 **e-mail:** dr_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

ORCID No: 0000-0003-4784-8183

Geliş tarihi: 13.06.2024

Kabul tarihi: 03.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1500719

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde yaygın olarak görülmekte ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde her yaş grubunda en sık karşılaşılan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonlar, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (1,2). Solunum yolu virüsleri genellikle kendiliğinden geçen, hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olsalar da, özellikle çocuklar, yaşlılar ve duyarlı bireylerde bronşiolit, pnömoni ve solunum yetmezliği gibi ölüm riski yüksek alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilirler (1,3).

Viral solunum yolu enfeksiyonları tüm yaş gruplarını etkiler, ancak çocuklar ve yetişkinler arasındaki etkiler farklılık gösterir. Çocuklarda bu enfeksiyonlar sık sık komplikasyonlara yol açarak okul devamsızlığı ve hastaneye yatışlara neden olurken, yetişkinlerde iş gücü kaybı ve buna bağlı ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durum, toplum sağlığını ve ekonomik verimliliği olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur (4).

Solunum yolu virüsleri doğrudan temas, damlacık veya aerosol yoluyla bulaşır. Solunum yolunu etkileyen başlıca virüsler arasında influenza virüsü (IFN), adenovirüs (AdV), metapneumovirüs (MPV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs (RV), parainfluenza virüsü (PIV), bocavirüs (BoV) ve koronavirüs (CoV) bulunur. IFN, PIV, MPV ve RSV'nin salgınlara yol açtığı, AdV, CoV ve RV'nin ise daha çok yerel enfeksiyonlara neden olduğu rapor edilmektedir (4).

Alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan uygun balgam örneği alınmalı ve bu örnek mikroskop altında Gram boyama ile incelenmelidir. Balgam, orofarengeal flora ile kontamine olabilir ve bazı hastalar kültür öncesinde antibiyotik kullanmış olabilir, bu da kültür sonuçlarında mikroorganizma ürememesine neden olabilir. Eğer Gram boyamasında bol miktarda polimorfonükleer lökosit (PMNL) gözlenmesine rağmen mikroorganizmalar tespit edilmiyor ya da kültürde üreme olmuyorsa, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, solunum yolu virüsleri veya *Legionella* türleri gibi patojenler söz konusu olabilir. Toplum kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonlarında rutin balgam kültürlerinin tanısız değeri sınırlıdır (5). Günümüzde, yüksek hassasiyet sunan en yeni teknoloji olan Multiplex Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (MRT-PZR) yöntemi, solunum yolu patojenlerini genellikle 2-3 saat içinde hızlı bir şekilde tespit etme olanağı sağlar. Bu yöntem, enfeksiyonların tanısını çok daha hızlı ve güvenilir bir şekilde koymayı mümkün kılar (6). MRT-PZR yöntemi, tek bir örnek üzerinde tek bir işlemle birden fazla solunum virüsü ve bakteriyi aynı anda belirleyebilir. Geleneksel solunum virüslerinin yanı sıra, hücre kültürü yapılamayan veya zor

üreyen metapneumovirüs (MPV), koronavirüs türleri (HCoV-NL63, HCoV-HKU1) ve bocavirüs (BoV) gibi daha az bilinen patojenlerin de tanınmasını sağlar (7-9). Viral yükün düşük olduğu örneklerde veya antimikrobiyal tedavi gören hastalardan alınan örneklerde bile MRT-PZR yöntemiyle viral veya bakteriyel patojenler hassas bir şekilde tespit edilebilir. Ancak, bu yöntemin maliyeti yüksek olup, uygulamanın deneyimli personel gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (5,9).

Bu araştırmanın amacı, hastanemize başvuran ve akut solunum yolu enfeksiyonu teşhisi konulan hastalardan solunum yolu örneklerinde izole edilen patojen türlerini ve bu patojenlerin sıklığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1 Nisan - 31 Haziran 2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başvuran hastaların solunum yolu örneklerine ait MRT-PZR sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Akut solunum yolu enfeksiyonu bulunan hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri, soğuk zincir kurallarına uygun olarak Bio-Speedy vNAT transfer tüpü (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) içinde Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na iletildi. Nükleik asit ekstraksiyonu klinik örneklerden transfer tüpü içinde yapıldığından, örnekler doğrudan PZR testinde kullanıldı. Solunum yolu örneklerinde virüs ve bakterilere ait nükleik asitlerin (DNA veya RNA) varlığı, Bio-Speedy Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T paneli (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kiti kullanılarak araştırıldı. MRT-PZR tekniğine dayanan bu sistem, aynı anda 18 virüs ve 6 bakteriyi tespit edebilmektedir. Kullanılan solunum paneli kiti ile belirlenebilen patojenler şunlardır: human koronavirüs (HCoV) türleri; SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1; influenza virüsleri tip A ve B (INF A/B); parainfluenza virüsleri tip 1-4 (PIV 1-4); metapneumovirüs (HMPV); rinovirüs (HRV); adenovirüs (AdV); human bocavirüs (HBoV); human parechovirüs (HPeV); respiratuvar sinsityal virüs A/B (RSV); ayrıca *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Streptococcus pneumoniae*. Amplifikasyon, floresan ışımının ölçülmesi ve veri analizi, Bio-Rad Thermal Cycler CFX96 (Bio-Rad, ABD) ısı döngü cihazında üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma sürecinde değerlendirilen 448 solunum örneğinden 168'i (%37.5) pozitif, 280'i (%62.5) negatif olarak sonuçlandı. Pozitif bulunan 168 örnekte elde

edilen toplam 246 patojenin 84'ü (%34.1) viral, 162'si (%65.9) bakteriyel etkenlerden oluştu (**Tablo 1**). En sık enfeksiyon kaynağı olarak *Haemophilus influenzae* (n=100) ve *Streptococcus pneumoniae* (n=62) belirlendi. Akut solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla laboratuvara gönderilen örnekler arasında 168 pozitif örneğin; %22.8'inde tek etken, %12.7'sinde iki etken, %1.6'sında üç etken, %0.4'ünde ise dört etken tespit edildi. İkili etkenler arasında en sık rastlanan kombinasyon *Haemophilus influenzae* ve *S. pneumoniae* oldu (n=34). SARS-CoV-2 ile koenfeksiyon yalnızca 7 örnekte gözlemlenirken, rinovirüs, bocavirüs, parechovirüs ve mevsimsel koronavirüslerle pozitiflik tespit edildi (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları bulunan hastalarda patojen mikroorganizmaların zamanında tespiti ve uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması, hastalık ve ölüm oranlarını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları benzerlik gösterdiğinden, etiyolojik etkenlerin kesin belirlenmesi ancak etkili mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin uygulanmasıyla mümkün olmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan patojenleri yüksek hassasiyetle tespit edebilen MRT-PZR yöntemleri yaygınlaşmış, bakteriyel ya da viral enfeksiyonların ayırımını kısa zamanda yaparak doğru ve etkin tedavi kararlarının alınmasına katkıda bulunmuş ve epidemiyolojik verilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (10). Bu çalışmamız, ilimizde solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle tanımlandığı ilk araştırma özelliğine sahiptir ve akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı konan hasta-

larda patojenlerin sıklığını ve dağılımını incelemektedir. Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalarda kullanılan kit, hasta grubu ve çalışmanın yapıldığı dönem dikkate alarak etken saptama oranlarının, %30.9 ile %96.1 arasında değiştiği rapor edilmiştir (11,12). Şirin ve ark. yaptıkları çalışmada, örneklerin %40.8'inde herhangi bir etken saptayamazken, %59.2 en az bir viral veya bakteriyel patojen pozitif olarak saptamışlardır (10). Kanberoğlu ve ark. araştırmasında ise 152 hastadan 103'ünde (%67.8) MRT-PZR yöntemi ile solunum patojenleri tespit edilmiştir (13). Bu çalışmada ise değerlendirilen örneklerin %37.5'inde en az bir viral veya bakteriyel patojen pozitif olarak bulunurken, %62.5'inde hiçbir etken tespit edilmemiştir (**Tablo 1**). Bu oran, literatürde bildirilen değerlerle uyumlu bir sonuç göstermektedir. Kültür yöntemleri kullanılarak klinik örneklerde bakteriyel etken tespit oranı %13 olarak bulunurken, PCR yöntemleri ile bu oran %41 olarak tespit edilmiştir (14).

Solunum yolu enfeksiyonları bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından meydana gelebilir, ancak bu enfeksiyonların çoğu virüslerden kaynaklanmaktadır (15,16). Türkiye'de çocuklarda yapılan çalışmalarda, akut alt solunum yolu enfeksiyonu patojen etkenleri en sık RSV, influenza virüsü ve rinovirüslerin olduğunu ortaya koymuştur (7,17,18). Uluslararası çalışmalar da benzer sonuçlar göstermektedir; rinovirüs, RSV, parainfluenza ve influenza virüslerinin ardından bocavirüs en sık karşılaşılan virüs olarak belirtilmiştir (19-21). Kocaeli ve İstanbul illerini kapsayan bir çalışmada Özdamar ve ark., 283 solunum yolu örneğinde en sık sırasıyla HRV, AdV, INF'ler ve RSV A/B tespit etmişlerdir (8). Nötropenik 50 erişkin hastayı kapsayan Bursa'da yapılan bir çalışmada, en yaygın akut

Tablo 1. Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Etken Dağılımı

Etken	n %	Etken	n %	Etken	n %
AdV	6 %2.4	HBoV	13 %5.3	<i>H. influenzae</i>	100 %40.7
HCoV-229E	3 %1.2	PIV 1-4	8 %3.3	<i>S. pneumoniae</i>	62 %25.2
HCoV-HKU1	2 %0.8	HPeV	7 %2.8	INF-B	3 %1.2
HCoV-OC43	2 %0.8	HMPV A/B	4 %1.6	HRV A/B	13 %5.3
SARS CoV 2	21 %8.6	RSV A/B	2 %0.8	Toplam	246 %100

RSV: Respiratuar sinsityal virüs; ADV: Adenovirüs; INF A/B: Influenza virüs tip A ve B; PIV 1-4: Parainfluenza virüs tip 1-4; HRV A/B: Human rinovirüs A/B; HCoV: Human coronavirüs; HBoV: Human bocavirüs; HMPV: Human metapneumovirüs; HPeV; human parechovirüs

Tablo 2. Solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda koenfeksiyonların dağılımı

Tek etken enfeksiyonu n (%)		İkili Etken enfeksiyonu n (%)		Üçlü Etken enfeksiyonu n (%)		Dörtlü etken enfeksiyonu n (%)	
<i>H. influenzae</i>	44 %9.8	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	34 %7.6	HBoV + RSV A/B + HRV	1 %0.2	ADV + HBoV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2
<i>S. pneumoniae</i>	21 %4.7	ADV + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7	HBoV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2 %0.4	HRV A/B+ <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + PIV	1 %0.2
SARS COV 2	14 %3.1	HBoV + SARS COV 2	1 %0.2	HBoV + <i>H. influenzae</i> + HPeV	1 %0.2		
HBoV	5 %1.1	HBoV + <i>H. influenzae</i>	2 %0.4	HCoV-HKU1+ <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
HRV A/B	5 %1.1	HCoV-229E+ HCoV-HKU1	1 %0.2	HMPV A/B + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
HPeV	3 %0.7	HCoV-OC43+ HPeV	1 %0.2	ADV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
PIV 3	1 %0.2	HRV A/B + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7				
PIV 4	3 %0.7	<i>H. influenzae</i> + PIV 1-4	2 %0.4				
INF-B	2 %0.4	INF-B + <i>H. influenzae</i>	1 %0.2				
RSV	1 %0.2	HMPV A/B + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7				
ADV	1 %0.2	SARS COV 2 + HRV A/B	3 %0.7				
HCoV-229E	1 %0.2	SARS COV 2 + HPeV	2 %0.4				
HCoV-OC43	1 %0.2	SARS COV 2 + HCoV-229E	1 %0.2				
Toplam	102	Toplam	57	Toplam	7	Toplam	2

RSV: Respiratuar sinsityal virüs; ADV: Adenovirüs; INF A/B: İnfluenza virüs tip A ve B; PIV 1-4: Parainfluenza virüs tip 1-4; HRV A/B: Human rhinovirüs A/B; HCoV: Human coronavirüs; HBoV: Human bocavirüs; HMPV: Human metapneumovirüs; HPeV; human parechovirüs

solunum yolu etkenleri sırasıyla HCoV'lar (%49.1), PIV (%24.5), INF'ler (%11.3) ve RSV A/B (%5.7) olarak tespit edilmiştir (22). Konvansiyonel hücre kültürü izolasyonu veya immüno Floresans analizi ile doğrudan tespit edilemeyen rhinovirüs, koronavirüs OC43 ve

human metapneumovirüsler Multiplex-PZR ile tespit edilebilmiştir. Yurt dışından bildirilen çalışmalarda; Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık karşılaşılan solunum yolu etkeni virüsler influenza virüs, RSV ve parainfluenza, Fransa'da bildirilen çalışmalar da human

metapneumovirüs ve RSV'nin en yaygın patojenler olduğu gösterilmiştir (23,24). Çin'in birçok bölgesinde, solunum yolu enfeksiyonu yaşayan çocuklarda en sık tespit edilen virüsler influenza virüsü, RSV ve rhinovirüs olarak bulunmuştur (25). Rusya batı kesiminde bildirilen çalışmalarda RSV, rhinovirüs, parainfluenza virüsü ve influenza virüslerinin anlamlı bir şekilde saptandığı gözlemlenmiştir (26). Çalışmamızda, solunum yolu örneklerinden izole edilen patojenlerin %34.1'ini viral etkenlerin oluşturduğu ve en sık tespit edilen virüsler; SARS-CoV-2 (%8.6), HBoV (%5.3), PIV (%3.3), HCoV'lar (%2.8), HPeV (%2.8) ve ADV (%2.4) olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Türkiye'de moleküler yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, *S. pneumoniae*'nin solunum yolu örneklerinden en sık tespit edilen bakteriyel etken olduğu bildirilmiştir (9,13,27,28). Şirin ve ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada, *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *C. Pneumoniae*'nin en sık izole edilen bakteriyel etkenler olarak bildirmişlerdir (10). İzmir'de Kanberoğlu ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada ise, en sık tespit edilen bakteriyel etkenleri sırasıyla *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *M. pneumoniae* olarak bildirmişlerdir (13). Uluslararası çalışmalar incelendiğinde, etkenlerin sıklık dağılımı ülkelere göre farklılık göstermekte ancak genellikle en sık tespit edilen etken *S. pneumoniae*, bunu (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), *H. influenzae* veya *S. aureus* takip etmektedir (29-32). Çalışmamızda da, literatürdeki bulgularla uyumlu olarak, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* bakteriyel etkenler arasında, tekli veya çoklu enfeksiyonlarda en sık tespit edilen iki etken olarak belirlenmiştir.

Araştırmaların bir çoğunda, solunum yolu örneğinde birden fazla patojenin olması klinik tablonun şiddetini olumsuz etkilemediği yönünde iddia edilse de, koenfeksiyonların hastalığın şiddeti üzerindeki etkisi hâlâ tartışma konusudur (3,12,33). Literatür tarandığında, koenfeksiyon oranları ve bu koenfeksiyonlarda bulunan patojenlerin dağılımına dair çeşitli bulgular elde edilmiştir. Çocuk hastaları içeren on dokuz farklı çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde, koenfeksiyon oranlarının %5 ile %62 arasında değiştiği, koenfeksiyonlarda en yaygın görülen etkenin RSV olduğu ve RSV'nin yanında en çok AdV, HBoV ve INF-A'nın eşlik eden patojenler olduğu bildirilmiştir (12). Çin'de yürütülen çok merkezli bir çalışmada Zhang ve ark., koenfeksiyonlarda en sık görülen patojenlerin INF'ler ve HRV olduğunu bildirmişlerdir (34). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Çolak ve ark., koenfeksiyonlarda HCoV'lara en çok eşlik eden patojenin HRV olduğunu belirtmişlerdir (35). Başka bir yerli çalışmada, koenfeksiyon vakalarının büyük kısmının çocuk

yaş grubunda olduğu ve sırasıyla en yaygın patojenlerin RSV ve HRV olduğu bildirilmiştir (36). Çalışmamızda ise, 66 örnekte (%39.3) iki veya üç patojenin aynı anda varlığı tespit edilmiştir. En yaygın koenfeksiyon kombinasyonu *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* (n=34) olurken, koenfeksiyonlarda en fazla rastlanan etkenler sırasıyla HCoV'lar (n=13), bocavirüs (n=8), rhinovirüs (n=8), HPeV (n=4) ve PIV (n=3) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Sonuç olarak, çalışmamızda geniş bir etken patojen yelpazesi ortaya konmuştur. Bu araştırma, ilimizde solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle araştırılmasına yönelik gerçekleştirilen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Ancak yaş (çocuk-erişkin), cinsiyet (kadın-erkek) ve klinik (poliklinik-yatan) dağılımı ile klinik değerlendirme gibi bazı sınırlamalar mevcut olup, epidemiyolojik veri açısından literatüre önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonlarında etken patojenlerin tespiti amacıyla MRT-PZR yönteminin kullanılması, bu yöntemin hem hızlı olması, hem de erken dönemde tanıyı koyarak gereksiz antibiyotik kullanımını engellemesi açısından değerlidir ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması büyük önem taşımaktadır.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız, herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onay: Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no/tarih: 145/28.11.2023). Çalışmaya katılan gönüllülerden yazılı onam alınmıştır ve çalışma, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nun prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):74-98.
2. Kesson AM. Respiratory Virus Infections. Pediatr Res 2007;8:240-248.
3. Goktas S, Sirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. Jundishapur J Microbiol. 2016;9(9):e39132.
4. Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum Yolu Virüslerinin 2009-2012 Yılları Arasında Ülkemizdeki Mevsimsel Dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(2):56-66.
5. Mahony JB. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. Clin Microbiol Rev. 2008;21:719-747.
6. Arslan A, Çiçek C, Saz EU, Gülen F, Karakuş HS. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Bir Multipleks PCR Yönteminin Performansının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(4):159-64.

7. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş.* 2013;48(3):215-20.
8. Özdamar M, Türkoğlu S. Detection of respiratory pathogens in lower respiratory tract infections by multiplex real time PCR in Kocaeli/Istanbul province in 2015-2017. *Medeniyet Med J.* 2018;33(3):188-94.
9. Şamlıoğlu P, Karaca Dericı Y, Yılmaz N, Hancı S. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanan Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi. *FLORA.* 2020;25(1):28-32.
10. Şirin MC. Isparta İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multipleks PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması. *Med J SDU.* 2022; 29(2):171-178.
11. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Taşdelen B. Bronşiyolit tanısı alan 0-2 yaş grubu çocuklarda insan bokavirus ve diğer solunum viruslarının sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(2):242-58.
12. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(4):363-70.
13. Kanberoğlu Gİ, Güdeloğlu E, Bağ Ö, Ecevit ÇÖ. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg.* 2021;14:604-610.
14. Aydemir Y, Aydemir O, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral etiology of pneumonia in school-age children. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;37:PCR29-34.
15. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(5-6):217-49.
16. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):188-200.
17. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2012;6:84-89.
18. Torun SH, Somer A, Kanturvardar M, Badur S, Salman N, Yekeler E. Respiratory viruses; today's troubled agents, candidates for marker of diagnosis and prognosis. *Indian J.* 2013;3:1-6.
19. Qui J, Söderlund Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:43-113.
20. Calvo C, Pozo F, García García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena M, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99:883-887.
21. Jacques J, Moret H, Renois F, Lévêque N, Motte J, Androletti L. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin.* 2009;58:408-413.
22. Ağca H, Akalın H, Ali R, Demirdöğen Çetin E, Dalyan Cilo B, Kazak E, ve ark. Nötropenik Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde Viral Etkenlerin Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(3):125-31.
23. Falchi A, Turbelin C, Androletti L, Arena C, Blanchon T, Bonmarin I, et al. Nationwide surveillance of 18 respiratory viruses in patients with influenzalike illnesses. A pilot feasibility study in the French Sentinel network. *J Med Virol* 2011;83: 1451-1457.
24. Ju X, Fang Q, Zhang J, Xu A, Liang L, Ke C. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch Virol.* 2014;159:2003-2010.
25. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Claudia Tagliabue A, Borzani I, Fossali E, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7:18-26.
26. Iroh Tam PY. Approach to common bacterial infections *Virol.* 2008;43:142-147.
27. Kurutepe S, Ecemiş T, Özgen A, Biçmen C, Çelik P, Aktoğu Özkan S, ve ark. Toplum Kökenli Pnömonisi Olan Erişkin Hastalar da Konvansiyonel ve Multipleks PCR Yöntemleriyle Bakteriyel Etiyolojinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):523-31.
28. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(1):29-34.
29. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(11):1158-63.
30. Bénét T, Sylla M, Messaoudi M, Sanchez Picot V, Telles JN, Diakite A, et al. Etiology and factors associated with pneumonia in children under 5 years of age in Mali: a prospective case-control study. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145447.
31. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):300-7.
32. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Çıba N, Murayama ve Somay, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008;14(6):424-32.
33. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99392.
34. Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis.* 2014;25:159-64.
35. Çolak M, Aktaş Tapısız A, Güzel Tunçcan Ö, Bozdayı G. COVID-19 pandemisi öncesinde Coronaviridae ailesi pozitifliğinin ve mevsimsel dağılımının; retrospektif olarak değerlendirilmesi (2016-2020). *FLORA.* 2020;25(4):480-9.
36. Çiçek C, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU ve ark. Solunum virusları ve influenza A virus alt tiplerinin multipleks PCR yöntemi ile aynı anda saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(4):652-60.

May Nesfatin-1 is a New Marker of Inflammation in Varicose Veins?

Nesfatin-1, Varisli Damarlarda İnflamasyonun Yeni Bir Belirteci Olabilir Mi?

Mehmet KIRISCI¹, Sezen KOCAARSLAN²

¹ Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kahramanmaraş, Türkiye

² Antalya Memorial Hospital, Medical Pathology, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Varisli safen venlerinde bir anti-inflamatuar peptid olan nesfatin-1'in ekspresyonu, bu damarlarındaki inflamasyon sürecinin bir göstergesi olabilir. Bu amaçla, varisli venlerde nesfatin-1'in varlığını belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada, varisli ven örnekleri 50 varis hastasından alındı. Kontrol grubu için, koroner bypass amacıyla alınan vena safena magna doku örnekleri 50 hastadan elde edildi. Nesfatin-1 antikoruna ile immünohistokimyasal boyama yapıldı ve iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Varisli ven örneklerinde nesfatin-1 immünohistokimyası yapıldığında, 38 (%76) hastada pozitif boyama saptandı, 12 (%24) hastada ise boyama gözlemlenmedi. Kontrol grubundan alınan safen ven dokusu örneklerinde ise 10 örnek (%20) nesfatin ile pozitif boyandı, 40 örnek (%80) ise boyanmadı. Varisli venlerde nesfatin immünohistokimyası ile yapılan boyama, kontrol grubundaki örneklerin boyama sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ($p<0,0001$).

Sonuç: Sağlıklı venlerle karşılaştırıldığında, varisli venlerin nesfatin-1 ile güçlü bir şekilde boyandığı gösterilmiştir. Nesfatin-1'in varisli venlerdeki ekspresyonu, inflamasyon sürecine bir yanıt olabilir ve varisli venlerin etiopatogenezi açısından önemli bir rol oynayabilir. Nesfatin-1'in bir anti-inflamatuar peptid olarak varisli venlerdeki ifadesi, inflamasyon sürecine bir yanıt olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin 1, Varisli ven, İnflamasyon, Koroner bypass

Abstract

Objective: Objective: The expression of nesfatin-1, an anti-inflammatory peptide, in varicose saphenous veins, may indicate the inflammation process in these veins. For this purpose, we aimed to determine the presence nesfatin-1 in varicose veins.

Materials and methods: In this study, varicose vein samples have been taken from 50 patients with varicose veins. For the control group, vena saphena magna tissue samples taken out for coronary bypass were obtained from 50 patients. Immunohistochemical staining was performed by staining tissues with nesfatin-1 antibody and two groups were compared.

Results: In the immunostaining of nesfatin-1 on varicose vein samples, 38 (76%) patients were determined to be positive, and no staining was observed in 12 (24%) patients. In saphenous tissue samples taken from the control group, 10 samples (20%) were stained positive with nesfatin immunostaining, while 40 samples (80%) were not stained. Staining of varicose veins with nesfatin immunostaining showed a statistically significant difference compared to the staining of samples taken from the control group ($p<0.0001$).

Conclusion: When compared to healthy veins, it was demonstrated that the varicose etiopathogenesis. It is concluded that the expression of nesfatin-1, which is an anti-inflammatory peptide, in varicose veins may be a response to the inflammatory process.

Keywords: Nesfatin 1, Varicose vein, Inflammation, Coronary bypass

Correspondence: Mehmet KIRISCI, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kahramanmaraş, Türkiye

Phone: +90 344 300 3378 **e-mail:** drkirisci@yahoo.com

ORCID No (respectively): 0000-0002-9618-4283, 0000-0002-3512-1588

Submission date: 31.07.2024

Acceptance date: 14.11.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1525932

INTRODUCTION

Varicose veins (VV) are a common health problem in society. It is also a cosmetic problem. Patients with varicose veins have also accompanying symptoms such as pain, itching, swelling of feet, exhaustion, and pigmentation. Approximately one-third of women and men between ages 18-64 have VV (1). The etiology of VV is not exactly known (2). Heredity plays an important role in VV formation (3). Age, gender, pregnancy, obesity, smoking, and estrogen treatment have been shown to play a role in the formation of VV (4,5). The basic pathology in primary VV formation is venous wall degeneration and venous valve insufficiency (6). The flexibility and resistance of vein walls depend on collagen and elastic fibers. Morphological studies have shown changes in the VV wall in both collagen and elastic fibers (7,8). As a result of these inflammatory changes, decreased venous tone and therefore venous insufficiency are formed (9).

Nesfatin-1 was first defined in 2006 by Oh-I and colleagues (10). It is an anorexigenic molecule released by the hypothalamus (10). Nesfatin-1 is a peptide derived from nucleobindin 2, which is an energy homeostasis regulator and takes a role in suppressing appetite independent from the leptin pathway (11). The presence of nesfatin-1 has been shown in peripheral tissues. Nesfatin-1 is present in subcutaneous adipose tissue, gastric mucosa, pancreatic endocrine cells, testicles, skeletal muscles, pituitary gland, hepatic sympathetic nervous system, and sacral parasympathetic preganglionic neurons in the spinal cord (12-15). It has been demonstrated in studies that nesfatin-1 is also a molecule with anti-inflammatory and antiapoptotic efficacy (16). These findings indicate that nesfatin-1 may be a potential therapeutic agent for venous insufficiency. The purpose of this study is to investigate the staining of nesfatin-1, which may show the anti-inflammatory effect on varicose vein pathogenesis, in venous tissues.

MATERIALS AND METHODS

This study has been performed in Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine between the dates of October 2017 and June 2018. Varicose vena saphena magna (VSM) tissue samples were taken from 50 patients (27 females, 23 males; mean age 48 ± 12 years; range 26 to 75 years). As per the Clinical – Etiology – Anatomy – Pathophysiology (CEAP) classification, varicose veins between C2-C6 were collected during varicose vein operation. Healthy vein tissue samples were collected from 50 patients who were hospitalized for coronary bypass surgery and without venous dilatation and insufficiency with Doppler US. The control

group was created from the tissue samples collected. (21 females, 29 males; mean age 63 ± 10 years; range 46 to 80 years). Varicose vein diagnosis was determined by measurements taken with Color Doppler US. Patients with a VSM diameter of 5.5 mm and above, and reflux flow above 2 seconds have been included in the study. The medications used continuously by patients and additional disorders have been recorded. Exclusion criteria included a history of deep vein thrombosis and thrombophlebitis.

Immunohistochemical Staining

The venous tissue samples of the cases were fixed in 10% formaldehyde solution and embedded in paraffin blocks. Sections with a thickness of 4 μm were collected from all blocks. The tissue sections were deparaffinized in xylene and then rehydrated in ethanol solutions of decreasing concentrations (100%-95%-75%). They were irrigated in phosphate-buffered saline (PBS); then, they were incubated for 10 minutes in 3% hydrogen peroxide solution to allow the inhibition of endogenous peroxidase activity. The sections were boiled in 10 mmol/L of ethylenediaminetetraacetic acid buffer (pH 8.0) for antigen retrieval for five minutes at 850 watts and then for five minutes at 350 watts in a microwave. After that, the sections were treated with primary polyclonal rabbit antibody nucleobindin 2 Antibody (D-10): sc-376947 (Nesfatin) Santa Cruz, 1: 100 dilution for 24 hours at 4 °C. All the sections were irrigated in PBS solution and then incubated for 60 minutes in horse radish peroxidase conjugate of goat anti-rabbit immunoglobulin G. Then, chromogen diaminobenzidine was applied and counterstaining was performed using Mayer's hematoxylin.

Assessment of immunohistochemical expression

Two blinded pathologists evaluated and scored the specimens. In immunohistochemical staining, the cytoplasmic staining in endothelial and muscular cells of varicose veins was considered immunohistochemically positive. Immunohistochemical expression of nucleobindin 2 Antibody (D-10): Santa Cruz-376947 (Nesfatin) was assessed using a semi-quantitative scoring system for the presence of staining. Nucleobindin 2 Antibody (D-10): Santa Cruz-376947 (Nesfatin) immunostaining was negatively scored as 0 and positively scored as 1.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS version 24.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to confirm the normality of the distribution of continuous variables. Continuous variables were expressed as mean \pm SD or

median (min-max) in the presence of abnormal distribution, and categorical variables as percentages. Comparisons between the groups were made using the chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables, independent samples t-test for normally distributed continuous variables, and Mann-Whitney U test when the distribution was skewed. A p-value of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Demographics of patients with VV and control group patients are presented in **Table 1**. The mean age in the varicose vein group was 48 ± 12 and the mean age in the control group was 63 ± 10 . The number of patients with DM in the varicose vein group was 9 and it was 33 in the control group. Upon comparing the two groups, age hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) were observed to be significantly higher in the control group ($p < 0.05$). We consider that the reason for this high level is that coronary bypass surgery is generally performed in a more advanced age group, and the combined prevalence of DM and coronary artery disease is higher (17).

It was observed in nesfatin-1 tissue immunostaining that 38 patients were stained positive in the varicose vein patient group, and 12 patients were not stained with nesfatin-1 immunostaining (**Figure 1a, 1b**). In the control group, it was observed that the tissues of 10 patients were stained positive with nesfatin-1 immunostaining, and 40 patients were not

stained (**Figure 2a, 2b**). Nesfatin 1 was stained more potently in varicose vein tissues compared to healthy venous structures at a statistically significant level ($p < 0.0001$).

DISCUSSION

As far as we know, this study is the first study showing that varicose veins are stained with nesfatin immunostaining. A normal venous system depends on the integrity of the vein wall, valves, and venous blood flow hemodynamics. The pathophysiology of primary venous insufficiency is a complex entity including genetic and environmental factors, changes in venous endothelium, inflammatory biomolecules, dysfunctional valves, venous hypertension, and venous insufficiency clinical conditions. Inflammatory changes in the venous wall may be caused by various reasons such as mechanical pressure, venous hypertension, hypoxia, and venous blood stasis (18,19). The venous system in the lower extremities may evolve through the formation of varicose veins due to exposure to this type of stress. Of course, there may be differences between individuals depending on these environmental and genetic factors. In varicose vein pathogenesis, increased hydrostatic pressure causes the formation of inflammation and its increase on the vein wall and valves (20). This inflammatory response causes changes in leukocytes (particularly macrophage and monocytes), T lymphocytes, mast cells, inflammatory modulators, cytokine expression of chemokines, and many

Table 1. Comparison of demographic characteristics and biochemical data between chronic venous insufficiency and control groups

	Control Group n=50	Varicose Vein Group n=50	P
Age (years)	63±10	48±12	<0.001
Male/Female (n)	29/21	23/27	0.230
Hypertension (%)	18(36%)	8(16%)	0.039
Smoke (%)	23(46%)	22(44%)	0.841
Diabetes Mellitus (%)	33(66%)	9(18%)	<0.001
Nesfatin Staining(%)	10(20%)	38(76%)	<0.0001
CEAP 0 (%)	50(100%)	0	<0.0001
CEAP 2 (%)	0	24(48%)	<0.0001
CEAP 3 (%)	0	18(36)	<0.001
CEAP 4 (%)	0	3(6%)	<0.001
CEAP 5(%)	0	1(%2)	<0.001
CEAP 6(%)	0	4(%8)	<0.001

CEAP: Clinical – Etiology – Anatomy – Pathophysiology classification

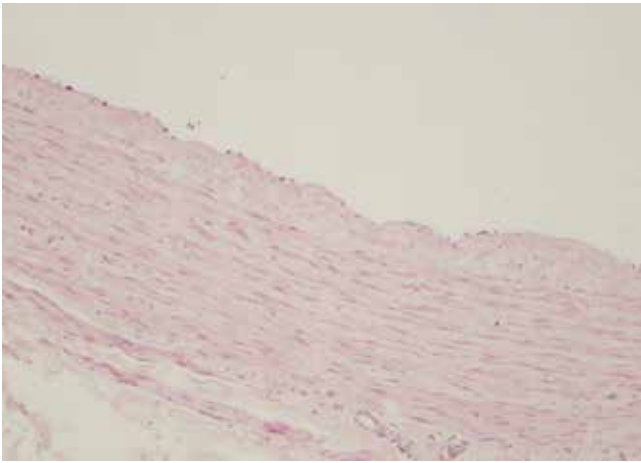


Figure 1a Histopathological appearance of normal saphenous vein. (Hematoxylin & eosin X100 objective.)

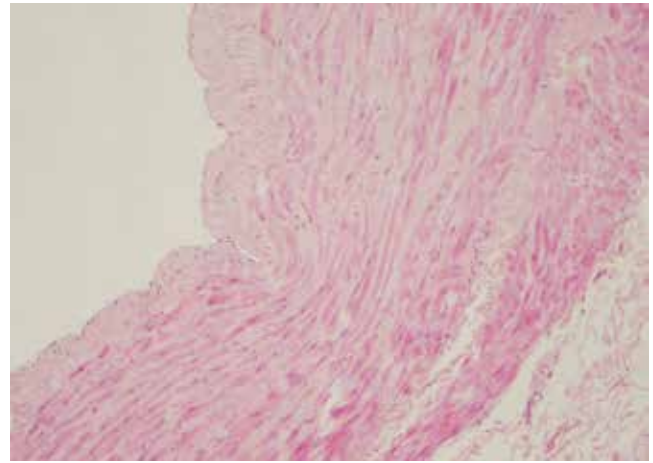


Figure 1b Histopathological appearance of varicose saphenous vein. (Hematoxylin & eosin X100 objective.)

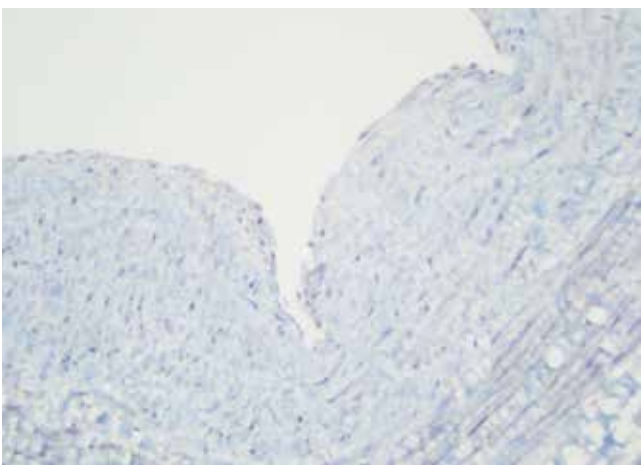


Figure 2a In the histopathological cross-section of normal saphenous vein, no staining was observed in the immunohistochemical study performed with nucleobindin 2 (Nesfatin). (Nucleobindin 2 antibody x200 Original magnification objective)

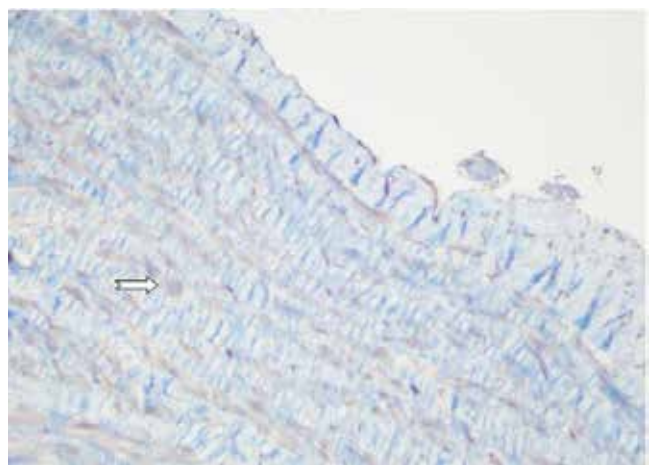


Figure 2b In the histopathological cross-section of varicose saphenous vein, positive cytoplasmic staining of vascular media smooth muscle cells in the immunohistochemical study was performed with nucleobindin 2 (Nesfatin). (\rightleftarrows) has been observed. (Nucleobindin 2 antibody x200 Original magnification objective)

regulation pathways that drive inflammation in patients with venous insufficiency (21-24). In the study performed by Kocarlan and colleagues, it was shown that the varicose vein wall was stained with prolidase.

Staining of varicose vein wall by prolidase, which is an extracellular matrix metalloproteinase, has been evaluated as a response to inflammation (25). Similar to our study, Akar et al. examined and compared the prolidase enzyme activity, which is considered to be an indicator of oxidative stress, between the saphenous veins considered healthy during the coronary bypass and varicose saphenous veins. In their studies, they showed that Total Oxidant Status (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) values were higher in the varicose saphenous vein tissue than in the normal saphenous vein. This study shows that there is an inflammatory event in the varicose vein wall (26). Horecka et al. compared the

healthy saphenous veins collected during the coronary bypass with varicose saphenous veins in terms of anti-oxidative mechanisms in their study. As a result of their studies, the increase in antioxidant enzymes measured in varicose saphenous vein wall was evaluated as an increase in antioxidant defense. The present study shows that when varicose saphenous veins and healthy saphenous veins are compared, varicose veins undergo a process with inflammation. In our study, staining of nesfatin-1 molecule with proinflammatory properties in the varicose saphenous vein wall shows that there is an inflammatory event in varicose veins (27).

Nesfatin-1 is known as an anorexigenic molecule that plays a role in suppressing appetite. In recently performed studies, a close relation was demonstrated between this peptide and diabetes (28), psychiatric disorders (29), neurogenic diseases (30), peripheral

arterial diseases (31), and acute myocardial infarction (32). Additionally, another remarkable feature is the demonstration of the anti-inflammatory and antiapoptotic efficacy of Nesfatin 1 in the study of Ozsavcı and colleagues evaluating the oxidative brain damage induced by subarachnoid hemorrhage (16,33). In a study conducted by Enfani *et al.* (34), they investigated the protective effect of nesfatin-1 in cerebral tissue in the cerebral ischemia/reperfusion study in rats. In their study, they examined oxidative and antioxidative enzymes in serum between 2 groups as one group exposed to cerebral ischemia-reperfusion by injecting nesfatin-1 and the other group exposed to cerebral ischemia-reperfusion by not injecting nesfatin-1. In addition, cerebral tissue samples were collected and examined histopathologically. As a result of this study, when the two groups were compared, it was demonstrated that serum oxidative enzymes were increased in the non-nesfatin group while they were decreased in the nesfatin-1 group. In addition, the antioxidative enzyme activities in the nesfatin-1 group were significantly increased compared to the other group. As a result of histopathological examinations, apoptotic and necrotic cell death in the hippocampus CA1 region has been shown to decrease significantly in the group given nesfatin 1. As a result of these studies, they reported that the nesfatin-1 molecule has an antioxidative and anti-apoptotic activity as well as a cerebral protective effect (34). In our study, since varicose saphenous veins were stained with more nesfatin-1 compared to healthy saphenous veins, we think that the proximal activity of nesfatin-1 with its antioxidative and anti-inflammatory activity in the tissues tries to show the protective effect in the saphenous veins. In the study performed by Scotecce and colleagues on human and murine chondrocytes, it was shown that chemotactic and proinflammatory mediators (IL 6 and TNF alpha) increased the expression of nesfatin-1 (35). In this study, we have demonstrated that varicose veins induced as a result of an inflammatory process are stained by nesfatin-1 immunostaining. The fact that nesfatin-1, the anti-inflammatory efficacy of which has been shown, has stained varicose veins in our study has been interpreted by the fact that nesfatin was accumulated in tissues to show its anti-inflammatory effect. In the study of Kuyumcu, the relationship between nesfatin-1 serum values in carotid artery stenosis was investigated. The study included three groups of 60 patients with carotid artery stenosis less than 60%, carotid artery stenosis more than 60%, and without atherosclerotic carotid artery stenosis according to computerized carotid artery angiography. All patients were evaluated for serum nesfatin-1 levels. Serum nesfatin-1 levels in the group without carotid artery stenosis were found

statistically higher in groups with less than those with 60% carotid artery stenosis. Serum nesfatin-1 levels in the group with less than 60% carotid artery stenosis were found statistically higher than those with carotid artery stenosis more than 60%. It was found that there was a negative correlation between carotid artery stenosis and serum nesfatin-1 levels. According to these results, it was claimed that there was a close relationship between atherosclerotic carotid artery disease and nesfatin-1 levels in the inflammatory processes (36). In our study, the fact that nesfatin-1 was more stained in VV tissue showed that there was a close relationship of nesfatin-1 with anti-inflammatory activity in venous insufficiency resulting from an inflammation process. We think that it accumulated in the tissue to suppress the inflammatory process. This information is consistent with the anti-inflammatory efficacy of nesfatin in literature. In literature, most previous studies about nesfatin-1 have been conducted by analyzing serum levels of nesfatin and few studies investigated tissue levels of nesfatin-1 in rats. To the best of our knowledge, this is the first study analyzing tissue levels of nesfatin-1 in the human body. Zhang *et al.* studied the relationship between DM and nesfatin-1 and showed that serum levels of nesfatin-1 in newly diagnosed diabetic patients were significantly higher than serum levels of nesfatin-1 levels in both groups of patients with impaired and normal glucose tolerance (37). Li *et al.* showed that there was a positive correlation between age and serum levels of nesfatin-1 meaning that nesfatin-1 increased by aging (38). Gunes *et al.* showed that serum levels of nesfatin-1 in obese children with hypertension were higher than those of obese children without hypertension (39). In these three studies, serum levels of nesfatin-1 in the elderly or patients with DM or hypertension were seen to be higher than in the normal population. In our study, both the mean age of the control group and the number of diabetic and/or hypertensive subjects in the control group were higher than the study population meaning that the control group was supposed to have higher tissue levels of nesfatin 1. However, staining of wall of saphenous vein by nesfatin-1 stain was significantly more intense in patients with venous insufficiency as compared to the control group, which indicates higher tissue levels of nesfatin-1 in saphenous veins of the study group. This finding supports the idea suggesting that nesfatin-1 has accumulated in the walls of varicose veins to exert anti-inflammatory action.

In conclusion, new treatment methods may be developed to understand the pathophysiology of varicose vein formation and to prevent its formation. Although it is a neuropeptide assuming the roles of energy homeostasis and appetite regulation, in this study, we have

obtained results that suggest it is a molecule that may be used in the prevention and/or treatment of VV formation with its anti-inflammatory and antiapoptotic efficacy. At this point, further studies can be performed on a larger scale.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical School Ethic Committee (date: 27.09.2017, protocol number 40, decision no 05) and International Declaration of Helsinki was followed in the study.

Declaration of conflicting interests: The author(s) declared no potential conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and/or publication. Written informed consent was obtained from all patients for publication.

Funding: This work has not received any funding.

Author Contribution Statement: The authors declare they equally contributed to the manuscript.

REFERENCES

- Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Comm Health.* 1999;53:149-53.
- Chwała M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew-Kleszczynski T, Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24:5-14.
- Krysa J, Jones GT, van Rij AM. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2012;27:329-35.
- Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg.* 1995;22:622-8.
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2003;54: 19-31.
- Myara I, Myara A, Mangeot M, Fabre M, Charpentier C, Lemonnier A. Plasma prolydase activity: a possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984;30: 211-5.
- Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg.* 1986;27(5):534-43.
- Birdina J, Pilmane M, Ligera A. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:274-84.
- Vural M, Toy H, Camuzcuoglu H, Aksoy N. Comparison of prolydase enzyme activities of maternal serum and placental tissue in patients with early pregnancy failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:953-8.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;443(7112):709-12.
- Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* 2009;297:330-6.
- C Ayada, U Toru, Y Korkut. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* 2015;19:4-10.
- Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology.* 2010;151(7):3169-80.
- Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/ nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol.* 2010;204:255-63.
- Osaki A, Shimizu H, Ishizuka N, Suzuki Y, Mori M, Inoue S. Enhanced expression of nesfatin/nucleobindin-2 in white adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats. *Neurosci Lett.* 2012;521:46-51.
- CH Tang, X-J Fu, X-L Xu, X-J Wei, H-S Pan. The anti-inflammatory and antiapoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *Peptides.* 2012;36:39-45.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133:2459-502.
- Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of, varicose veins. *J Surg Res.* 2007;141:311-6.
- Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the development of varicose veins. *Int Angiol.* 2002;21:18-25.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014;130:333-346
- Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology.* 2008;23:85-98.
- Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33: 212-21.
- Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg.* 1998;27:158-66.
- Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33:236-42.
- Kocarslan A, Kocarslan S. What is the role of prolydase in pathogenesis of primary varicose veins? *Turkish Journal of Thoracic And Cardiovascular Surgery.* 2017;25(1):68-73.
- Akar I, Ince I, Aslan C, Benli I, Demir O, Altindeger N, et al. Oxidative stress and prolydase enzyme activity in the pathogenesis of primary varicose veins. *Vascular.* 2018;26(3):315-21.
- Horecka A, Biernacka J, Hordyjewska A, Dąbrowski W, Terlecki P, Zubilewicz T, et al. Antioxidative mechanism in the course of varicose veins. *Phlebology.* 2018;33(7):464-9.
- Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoS ONE.* 2013;8:e54615.
- Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:1949-53.
- Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Erman F, Dagli AF, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem.* 2009;328(1-2):49-56.
- Ding S, Qu W, Dang S, Xie X, Xu J, Wang Y, et al. Serum nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease. *Med Sci Monit.* 2015;21:987-91.
- Dai H, Li X, He T, Wang Y, Wang Z, Wang S, et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides.* 2013;46:167-71.
- Ozavci D, Ersahin M, Sener A, Ozakpinar OB, Toklu HZ, Akakin D, et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery.* 2011;68(6):1699-708.

34. Erfani S, Moghimi A, Aboutaleb N, Khaksari M. Protective effects of Nesfatin-1 peptide on cerebral ischemia reperfusion injury via inhibition of neuronal cell death and enhancement of antioxidant defenses. *Metab Brain Dis.* 2019;34(1):79-85.
35. Scotece M, Conde J, Abella V, López V, Lago F, Pino J, et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *J Orthop Res.* 2014;32(5):653-60.
36. Kuyumcu A. The relationship between nesfatin-1 and carotid artery stenosis. *Scand Cardiovasc J.* 2018;52(6):328-34.
37. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(2):91-5.
38. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept.* 2010;159(1-3):72-7.
39. Gunes H, Alkan BF, Gunes H, Temiz F. Can Nesfatin-1 Predict Hypertension in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):29-36.

Lokal İleri Rektum Kanserli Hastalarda Hemogloblin Değerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Prognostic Significance of Hemoglobin Levels on Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

Neslihan KURTUL¹, Celalettin EROĞLU²

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada kemoradyoterapi ve cerrahi ile birlikte tedavi edilen rektum kanserinde tanı anındaki hemogloblin (Hb) değerinin sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan/adjuvan radyoterapi (RT) alan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. RT neoadjuvan ya da adjuvan pelvik lenf nodları ve primer tümör alanına 45-54 Gy uygulandı. RT ile eşzamanlı 5-FUFA veya kapesitabin kullanıldı. Sağkalımı belirleyen faktörleri değerlendirmek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Sağkalım açısından Hb düzeyinde sınır değer olup olmadığını bulmak için ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Medyan genel sağkalım 61 ay (%95 CI 31-90), 1 yıllık sağkalım %82, 5 yıllık sağkalım %50 olarak bulundu. Hb sınır değeri %75 duyarlılık ve %50 özgüllükle 13,45 g/dL olarak belirlendi. Hb düşük grupta genel sağkalım 31±8 (%95 CI:14-48) ay yüksek grupta 81±17 (%95 CI:46-116) aydı (p=0.032). T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde T evre, N evre ve Hb düzeyinin 13,75 g/dl'nin altında veya üzerinde olması sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise T evre, N evre ve Hb düzeyi sağkalım üzerinde etkili faktörlerdi

Sonuç: Hb düzeyinin 13.45 g/dl'nin altında olması lokal ileri rektum kanserinde, özellikle T4 tümürlü veya neoadjuvan kemoradyoterapi gören hastalarda kötü bir prognostik faktör olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Hemogloblin, Radyoterapi, Rektum kanseri, Sağkalım

Abstract

Objective: The objective of this study was to investigate whether the hemoglobin (Hb) level at the time of diagnosis was associated with survival in patients with rectal cancer who were treated with chemoradiotherapy and surgery.

Material and Methods: This study was conducted on 98 rectal cancer patients who had undergone neoadjuvant/adjuvant radiation therapy. Radiotherapy was delivered to the pelvic lymph nodes and the primary tumor at a dose of 45–54 Gy. Patients received 5-fluorouracil (5-FUFA)/capecitabine chemotherapy along with radiotherapy. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to evaluate factors determining patient survival. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to ascertain the existence of a threshold for Hb levels in relation to survival.

Results: The median overall survival was 61 months (95% CI, 31-90 months). The one-year survival rate was 82%, and the five-year survival rate was 50%. The optimal Hb threshold was identified as 13.45 g/dL, with a sensitivity of 75% and a specificity of 50%. The overall survival was 31±8 months (95% CI; range, 14-48 months) in the low Hb group and 81±17 months (95% CI; range, 46-116 months) in the high group (p = 0.032). It was determined that the impact of low Hb levels on mortality was more pronounced in patients with T4 tumors and in the neoadjuvant treatment group. In the univariate Cox regression analysis, a statistically significant effect on overall survival was observed for T-stage, N-stage, cancer stage and Hb level. In the multivariate Cox regression analysis, T stage, N stage and Hb level were identified as the significant factors influencing survival, independent of other variables

Conclusions: A Hb level below 13.45 g/dL was found to be a poor prognostic factor in locally advanced rectal cancer, particularly in cases with T4 tumors or treated with neoadjuvant chemoradiotherapy.

Keywords: Hemoglobin, Rectal cancer, Radiotherapy, Survival

Yazışma Adresi: Neslihan KURTUL, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 3443003131 **e-mail:** drneslihankurtul@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9173-6280, 0000-0002-5743-2440

Geliş tarihi: 25.07.2024

Kabul tarihi: 03.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1522093

GİRİŞ

Kolorektal kanserler kadın ve erkeklerde en sık gözlenen 3. kanserdir ve kanserden ölümlerden 3. sıradadır (1). Rektum kanseri kolon kanserine göre daha kötü prognozludur. Prospektif randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları neoadjuvan kemoradyoterapi ya da postoperatif radyoterapi (RT) gibi multimodaliter tedavi yaklaşımlarının onkolojik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda neoadjuvan pirimidin bazlı kemoradyoterapi sonrası yapılan total mezorektal eksizyon lokal ileri rektum kanserinde standart yaklaşım olmuştur (2). Güncel uygulama ise RT ve kemoterapi tedavilerinin tamamının cerrahi öncesi uygulandığı total neoadjuvan tedavi yaklaşımıdır. Tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz (TNM) evrelemesi ve evreye uygun tedavi alıp almamak sağkalım belirleyen en önemli faktörler olsa da aynı evredeki hastaların tedaviye farklı yanıtları ve değişen yaşam süreleri sağkalım üzerinde başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Rektum kanserinde rektal kanama başlıca görülen semptomlar arasındadır. Buna bağlı olarak anemi bu hastalarda tanı anında ya da hastalığın seyri sırasında sıklıkla gözlenen bir hematolojik bozukluktur. Anemi kanser hastalarının yaşam kalitesini düşüren ve tedavi sonuçlarını etkileyen bir faktördür (3). Prospektif, çok uluslu çalışmada, tüm kanser türleri içinde anemi görülme sıklığı %39,3 olarak belirlenmiştir (4). Hiç tedavi olmayan hastalarda bu oran %30,7 iken rekurren veya persistans hastalıkta %48,5'e çıkmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda ise anemi oluşumu %22,8 ila %35 arasında değişmektedir (5). Harrison ve ark. Hb düzeyi 12 g/dL'nin altında olarak tanımlanan aneminin RT planlanan hastaların %40-60'ında görüldüğünü ve RT sırasında anemi prevalansının tümör tipine bağlı olarak %80'e kadar çıkabileceğini bildirdiler (6).

Daha önceki çalışmalarda rektum kanserli hastalarda aneminin önemi araştırılmıştır ancak kabul gören bir sınır Hb değeri bildiğimiz kadarıyla değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı cerrahi öncesi veya sonrası kemoradyoterapi ile birlikte tedavi edilen rektum kanserlerinde Hb düzeylerinin sağkalıma etkisini değerlendirmek ve sınır bir değer olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi ve Kemoradyoterapi

Çalışma retrospektif, kesitsel-analitik olarak planlandı. Bu çalışmaya klinikopatolojik olarak doğrulanmış primer rektum kanseri olan ve ek malignitesi olmayan hastalar alındı. Bu hastalardan rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan/adjuvan RT alan sağkalım bilgisi

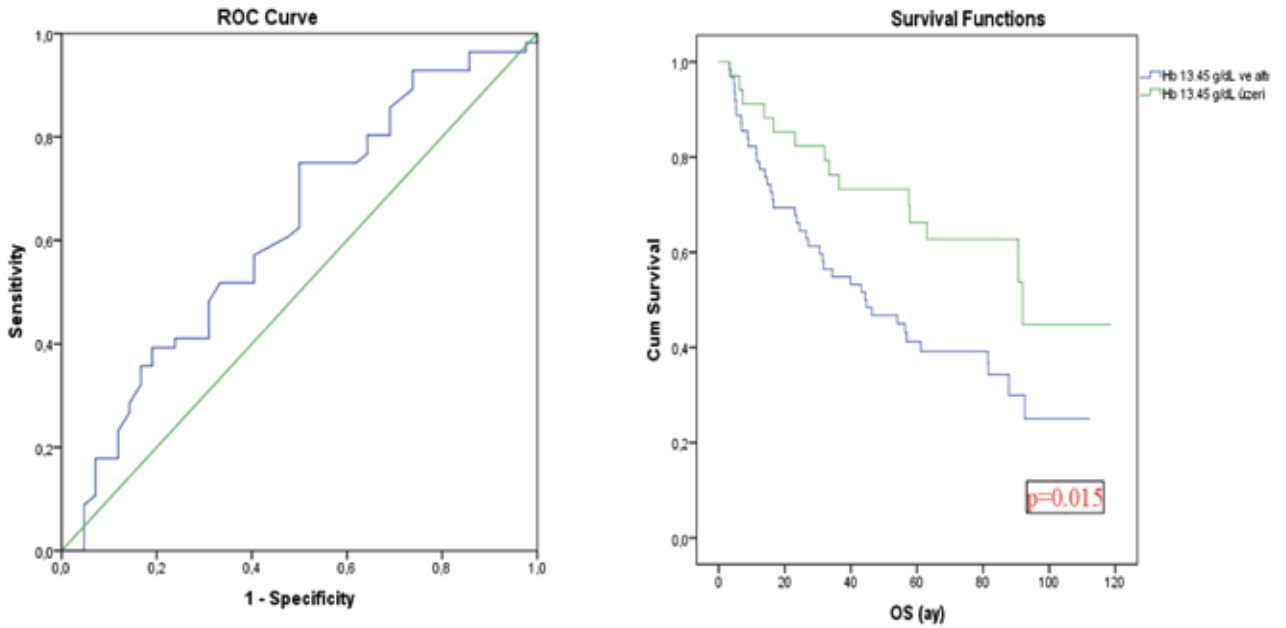
ve küratif tedavi öncesi tanı anındaki Hb değerine arşiv kayıtlarından ulaşılabilen 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Evreleme AJCC (The American Joint Committee on Cancer)'e göre yapıldı. RT pelvik alana 45 Gy sonrası primer tümör alanına 50.4-54 Gy boost şeklinde uygulandı. RT ile eşzamanlı 5-FUFA veya kapesitabin kullanıldı. 5-FUFA RT'nin ilk 3 ve son 3 günü iki siklus şeklinde 5-FU: 425 mg/m²/gün, FA: 25 mg/m²/gün dozda verildi. Kapesitabin ise 2x850 mg/m²/gün şeklinde uygulandı. Tedavi sonrası adjuvan kemoterapi ile devam edildi. Hastalar ilk 2 yıl her 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir takip edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler sürekli değişkenler (sayısal) ve yüzdelik değerler olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında normallik dağılımlarına göre student t test veya Mann whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların hasta ve tümöre ait faktörlere göre karşılaştırılmasında ki-kare, student t test; sağkalım açısından karşılaştırılmasında Kaplan-Meier testi kullanıldı. Perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI) ve Grad in Hb düzeyi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirilirken, PNI, LVI ve Grad değerlerine ulaşamayan hastalar istatistiksel analizden çıkarıldı. Sağkalımı belirleyen faktörleri değerlendirmek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli analize dahil edildi. Sağkalım açısından Hb düzeyinde sınır değer olup olmadığını bulmak için ROC analizi yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Doksan sekiz hastanın 38 (%38,8)'i kadın, 60'ı (%61,2) erkekti. Medyan yaş 60 (min:28-max:88) idi. 8 (%8,1) evre 1, 43 (%43,9) evre 2, 38 (%38,8) evre 3 hastalık vardı, 9 (%9,2) hastanın evresi değerlendirilemedi. 70 hastaya adjuvan, 28 hastaya neoadjuvan kemoradyoterapi verildi. RT ile eşzamanlı 13 hasta kapesitabin, 85 hasta 5-FuFA aldı. Medyan Hb değeri 12,85 (5,8-17,1) g/dL olarak bulundu. Hb düzeyi ≤12 g/dL düşük 32 hasta ve 12 g/dL üzeri yüksek 66 hasta vardı. Hb düzeyi ile yapılan ROC analizi sonucunda belirlediğimiz Hb 13,75 g/dL sınır değerinin %75 sensitivite ve %50 spesifite ile sağkalımı belirleyici faktör olduğu bulundu (AUC:0.622 [%95 CI:(0.509-0.735)], p=0.039) (**Şekil 1**). Bu nedenle Hb değeri düşük ve yüksek olarak gruplarken bu değer dikkate alındı. Hb düşük ve yüksek gruplara göre klinik parametrelerin dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hb düşük ve yüksek



Şekil 1. Hemogloblin değeri için ROC analiz eğrisi ve Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi

Tablo 1. Hemogloblin değerine göre klinik parametrelerin dağılımı

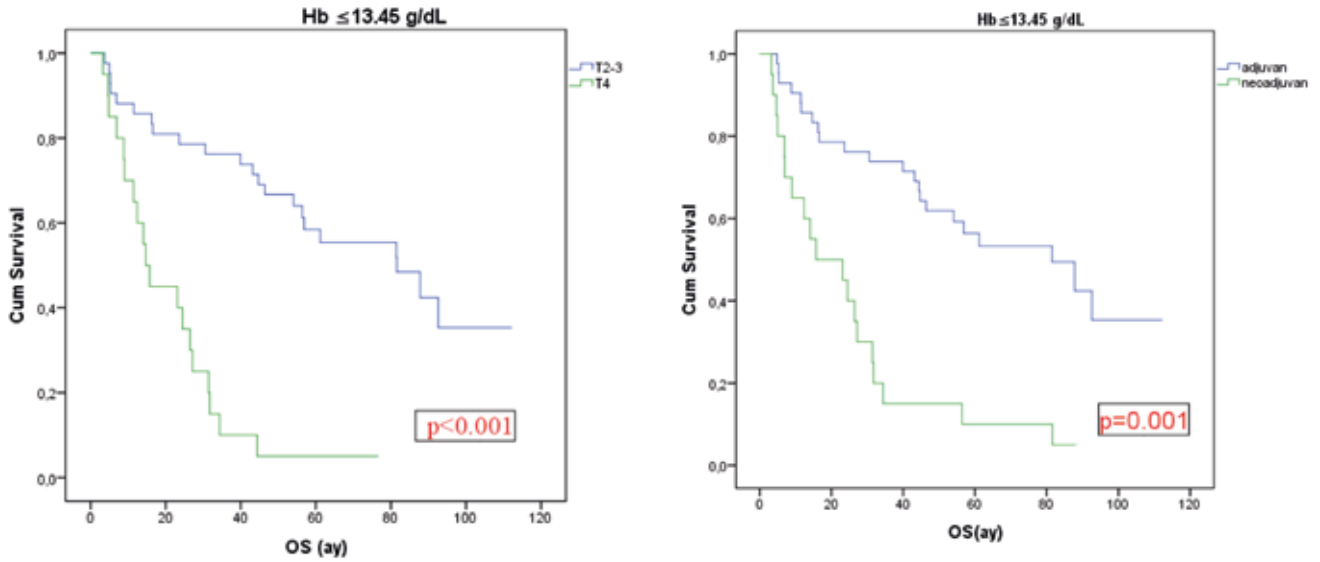
Klinik parametreler	Hb düşük (%)	Hb yüksek (%)	P
65 yaş ve altı	35 (55,6)	25 (71,4)	0,122
65 yaş üzeri	28 (44,4)	10 (28,6)	
Kadın	29 (46,0)	9 (25,7)	0,048
Erkek	34 (54,0)	26 (74,3)	
Evre1	3 (4,8)	5 (14,3)	0,170
Evre2	31 (49,2)	12 (34,3)	
Evre3	22 (34,9)	16 (45,7)	
Bilinmeyen	7 (11,1)	2 (5,7)	
PNI (+)	30 (69,8)	19 (65,5)	0,704
PNI (-)	13 (30,2)	10 (34,5)	
LVI (+)	35 (79,5)	19 (65,5)	0,181
LVI (-)	9 (20,5)	10 (34,5)	
Grade 1	8 (24,2)	6 (23,1)	0,904
Grade 2	20 (60,6)	17 (65,4)	
Grade 3	5 (15,2)	3 (11,5)	
Adjuvan RT	42 (66,7)	28 (80,0)	0,116
Neoadjuvan RT	21 (33,3)	7 (20,0)	

grup ile yaş (≤ 65 ve >65 yaş), tedavi (adjuvan/neoadjuvan), T evre, N evre, Evre, PNI, LVI, grad arasında ilişki yoktu ($p > 0.05$). Fakat Hb düşük grup kadınlarda daha yüksekti ($p = 0.042$).

Mediyan genel sağkalım 61 ay (%95CI 31-90), 1 yıllık sağkalım %82, 5 yıllık sağkalım %50 olarak bulundu. Hb düşük grupta genel sağkalım 31 ± 8 ay (%95 CI:14-48) yüksek grupta 81 ± 17 (%95 CI:46-116) ay idi ($p = 0.032$). Sağkalım klinikopatolojik özellikler açısın-

dan değerlendirildiğinde özellikle erken evre ($p = 0.018$), adjuvan kemoradyoterapi ($p = 0.001$) ve yüksek Hb düzeyi ($p = 0.015$) artmış sağkalım ile ilişkili idi.

Benzer şekilde Hb düşük ve yüksek grupta yapılan Kaplan-meier alt grup sağkalım analizinde ise T evre, evre ve RT'nin adjuvan veya neoadjuvan alınması sağkalımı etkileyen faktörlerdi. T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi (Şekil 2).



Şekil 2. T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde T evre, N evre, evre ve Hb düzeyinin 13,75 g/dl'nin altında veya üzerinde olması sağkalım üzerine etkili faktörler olarak

bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise T evre, N evre ve Hb düzeyi sağkalım üzerinde etkili faktörlerdi (Tablo 2).

Tablo 2. Cox regresyon analizinde sağkalıma etkisi olan tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler

Klinik parametreler	Univariate HR (95% CI)	P	Multivariate HR (95% CI)	P
65 yaş ve altı 65 yaş üzeri	1,320 (0,774-2,252)	0,308		
Kadın Erkek	0,827 (0,480-1,425)	0,494		
T2-3 T4	3,256 (1,793-5,915)	0,000	4,246 (1,822-9,895)	0,001
N0 N1-2	1,935 (1,093-3,426)	0,024	2,401 (1,216-4,741)	0,012
Evre1ve2 Evre3 ve Bilinmeyen	1,903 (1,108-3,266)	0,020	-	
PNI (-) PNI (+)	1,880 (0,978-3,614)	0,058	-	
LVI (-) LVI (+)	1,380 (0,693-2,750)	0,360		
Grade 1 Grade 2 ve3	0,967 (0,427-2,191)	0,937		
Adjuvan RT Neoadjuvan RT	2,392 (1,379-4,148)	0,002	-	
Hb ≤13,45 Hb >13,45	0,479 (0,261-0,880)	0,018	2,269 (1,077-4,777)	0,031

RT: Radyoterapi, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, T:Tümör evresi, N: lenf nodu, M: metastaz. P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

TARTIŞMA

Düşük Hb düzeyleri artmış tümör hipoksisi ve anjiojenesis ile birlikte. Bu durum serbest oksijen radikalleri ile etki gösteren RT'nin duyarlılığını düşürmektedir. Tümör oksijenasyonu mikrosirkülasyon ve Hb seviyesiyle temsil edilen kanın oksijen taşıma kapasitesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (7). Daha önceki çalışmalarda RT alan baş-boyun, serviks, yumuşak doku tümörlerinde hipoksinin prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir (8-10). Dünya Sağlık Örgütü tarafından kadınlarda normal Hb değeri 12-15 g/dL, erkeklerde ise 13-17 g/dL olarak belirlenmiştir. Hb seviyesinin 12 mg/dL altında olması kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olarak düşük tümör oksijenasyonu ile sonuçlanır (9). Bu nedenle Vaupel ve arkadaşları jinekolojik tümörlerde optimal tümör oksijenasyonu için Hb değerinin 12-14 mg/dL olması gerektiğini bildirmişlerdir (9). Bu sınır dışındaki değerler RT'nin etkinliğinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Örneğin kemoradyoterapi ile tedavi edilen anal kanserlerde tedavi öncesi Hb düzeyinin 130 g/L'nin altında olması hem progresyonsuz hem de genel sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi sırasında Hb değerinin 121 g/L olması yine progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (11).

Bu çalışmada tedavi komplikasyonu olan anemi değil de tanı anındaki Hb değerinin önemi araştırıldı. Önceki çalışmada anemi değeri 15 yaş üstü erkekler için 13 g/dL olarak belirlenmiştir (12). Bizim çalışmamızda hastaların %61'i erkekti. Bu nedenle sınır değer 13,5 çıkması erkekler için belirlenen anemi sınırına yakınlığı nedeniyle kabul edilebilir bir değerdir.

John ve arkadaşlarının çalışmasında rektum kanserinde neoadjuvan RT alan anemik hastalar non-anemik hastalara göre daha az tümör regresyonu ve artmış mortaliteye sahipti (13). Rekürren rektum kanserinde de RT öncesi ve RT sırasında ölçülen yüksek Hb değerinin genel sağkalım ve lokal kontrolü iyileştirdiğini gösterdi (14). Benzer şekilde neoadjuvan RT sonrası patolojik tam yanıt için düşük Karsinoembriyonik antiijen (CEA) düzeyleri ve yüksek Hb düzeyi tek değişkenli analizde etkili bulundu ancak Hb değeri çok değişkenli analizde anlamlı değildi (15).

Bir başka çalışmada, klinik T1-3 rektal kanserli hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında patolojik tam yanıt elde etme olasılığının T4 hastalığı olanlara göre daha yüksek olacağını gösterilmiştir (34.4% vs 21.1%). Araştırmacılar tarafından tedavi öncesi yüksek T evrelemesinin daha ağır tümör yükü anlamına geldiğini, daha iyi bir iyileştirici etki elde etmek için daha yüksek radyasyon dozunun veya daha yoğun kemote-

rapinin gerekli olabileceği bildirilmiştir (16). Bu çalışmada da T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta hem genel sağkalım daha kötüydü hem de Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi.

Rektum kanseri nedeniyle opere edilen hastalardaki Hb çalışmaları genellikle perioperatif komplikasyonlar üzerine yapılmıştır. Örneğin; Hb 11 g/dL'in altında olması artmış anastomoz kaçağı, transfüzyon ise artmış komplikasyonla ilişkili bulunmuştur (17). Aynı zamanda preoperatif aneminin artmış mortalite riski ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (18). Kolorektal kanser için elektif cerrahi planlanan hastalarda Hb ile tümör boyutu arasında ters ilişki bulunmuştur. Preoperatif Hb değerini 1 g/dL arttırmak ileri ki dönemde transfüzyon riskini %40 azaltmaktadır. Bu nedenle cerrahi öncesi Hb değerine bakmak ve anemiyi düzenlemek standart klinik yaklaşım olmalıdır. Rektum kanserli 51.765 hasta üzerinde yapılan güncel çalışmada çalışmamızla benzer şekilde erkeklerde preoperatif Hb değerinin 13.5 g/dL altında olması anemi olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda hafif ya da ağır anemisi olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskinde ciddi artış izlendi (19). Postoperatif komplikasyonlar hastaların onkolojik tedavilerini gecikmesi, beslenme bozuklukları ve kilo kaybı nedeniyle sağkalımı olumsuz etkiliyor olabilir.

Biz çalışmamızda cerrahi ve RT ile birlikte tedavi edilen rektum kanserli hastalarda T evre, N evrenin yanı sıra daha düşük Hb düzeylerinin özellikle neoadjuvan grupta olmak üzere mortalite üzerine etkili olduğunu gözlemledik. Bu çalışmada hem adjuvan hem de neoadjuvan RT alan hasta grupları birlikte değerlendirilmiştir. Bu grupları tek olarak inceleyen çalışma sonuçlarına ek olarak neoadjuvan ve adjuvan tedavi sonuçları da karşılaştırılmış oldu. Çalışma sonuçlarımızda neoadjuvan grupta adjuvan tedaviye göre Hb değerinin sağkalım açısından daha önemli olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak non-metastatik rektum kanserinde küratif tedavi öncesi Hb değerinin 13,45 g/dL altında olması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu nedenle özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi alacak olan ve lokal ileri evre (T4, N+) rektum kanserinde Hb düzeyi sağkalımı öngörmede prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Etik onay: Çalışma klinik araştırmalar, girişimsel olmayan etik kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 405, tarih: 24/10/2018) ve uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyuldu. Çalışma retrospektif olarak planlandırıldığından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF) alınmadı.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30. Epub 2018/01/10. doi: 10.3322/caac.21442. PubMed PMID: 29313949.
2. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi81-vi8.
3. Demetri G. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *British journal of cancer*. 2001;84(S1):31.
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer*. 2004;40(15):2293-306.
5. Lai YH, Chang YT, Chang YJ, Tsai JT, Li MH, Lin JC. Predictive Value of the Interaction between CEA and Hemoglobin in Neoadjuvant CCRT Outcomes in Rectal Cancer Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7690.
6. Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology*. 2002;63(Suppl. 2):11-8.
7. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;46(2):459-66.
8. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2012;51(4):419-32.
9. Vaupel P, Thews O, Mayer A, Höckel S, Höckel M. Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178(12):727-31.
10. Shi L, Wang Y, Li L, Chou D, Zhao Y, Zhang S, et al. Prognostic value of pretreatment anemia in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(37):e27221.
11. Roldán GB, Chan AK, Buckner M, Magliocco AM, Doll CM. The prognostic value of hemoglobin in patients with anal cancer treated with chemoradiotherapy. *Diseases of the colon & rectum*. 2010;53(8):1127-34.
12. Le CHH. The prevalence of anemia and moderate-severe anemia in the US population (NHANES 2003-2012). *PloS one*. 2016;11(11):e0166635.
13. McGrane JM, Humes DJ, Acheson AG, Minear F, Wheeler JM, Walter CJ. Significance of Anemia in Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2017;16(4):381-5.
14. Rades D, Kuhn H, Schultze J, Homann N, Brandenburg B, Schulte R, et al. Prognostic factors affecting locally recurrent rectal cancer and clinical significance of hemoglobin. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1087-93.
15. Armstrong D, Raissouni S, Hiller JP, Mercer J, Powell E, MacLean A, et al. Predictors of pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer: a multicenter study. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(4):291-5.
16. Peng H, Wang C, Xiao W, Lin X, You K, Dong J, et al. Analysis of Clinical characteristics to predict pathologic complete response for patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Journal of Cancer*. 2018;9(15):2687.
17. Hayden DM, Pinzon MCM, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer. *Annals of Medicine and Surgery*. 2015;4(1):11-6.
18. Van Halteren H, Houterman S, Verheij C, Lemmens V, Coebergh J. Anaemia prior to operation is related with poorer long-term survival in patients with operable rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(6):628-32.
19. Yamada T, Endo H, Hasegawa H, Kakeji Y, Yamamoto H, Miyata H, et al. Presurgical mild anemia is a risk factor for severe postoperative complications of rectal cancer surgery: A Japanese nationwide retrospective cohort study. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2024.

Mesenchymal Stem-Cell Derived Treatment In Osteosarcoma Between 1993-2023: A Bibliometric Study

*1993-2023 Yılları Arasında Osteosarkomda Mezenkimal Kök-Hücre Kaynaklı Tedavi:
Bibliyometrik Çalışma*

Akif MIRIOGLU¹

¹ Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Osteosarkom, ergenlik ve çocukluk çağında görülme sıklığı yüksek olan kötü huylu bir kemik tümörüdür. Osteosarkom tedavisi kemoterapi, radyoterapi ve ortopedik cerrahiye içeren uzun ve zorlu bir süreçtir. Kök hücre kaynaklı tedavi de osteosarkomda son zamanlarda çalışılmaktadır. Bu bibliyometrik çalışmada, osteosarkom ve kök hücre kaynaklı tedavi arasındaki araştırma eğilimini aydınlatmayı amaçladık.

Materiyal ve metod: Osteosarkom ile ilgili yayınlar Web of Science Core Collection'dan alınmıştır. Veri analizi için R studio yazılımı ve VOS viewer analiz programı kullanılmıştır.

Bulgular: Yapılan analizde 853 yayın olduğu ve her yılla ortalama 7,7 yayın düşmekteydi. En üretken ülkeler ilk sırayı ABD ve ikinci sırayı Çin olmuştur. WoS'ta tanımlanan kategorik sınıflandırmaya göre, onkoloji (%41,7) ve hücre biyolojisi (%18,1) tanı ve tedavi açısından ilk iki alan olurken, patoloji (%3,7) ve ortopedi (%2,2) daha düşük çalışma seviyelerine sahipti. Ancak, en çok atıf alan yazar Gibbs idi. (USA; University of Florida University of Alberta UF Orthopedic & Sports Med Inst). "cancer stem cell", "bone cancer" ve "mesenchymal stem cell" anahtar kelimelerinin osteosarkomla güçlü bağlantıları olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında, Cancer Res. en çok atıf alan dergi olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, hücre kaynaklı tedavi ile osteosarkom arasında güçlü bir ilişki ortaya koyan ilişki araştırmasıyla olan bağlantıların son yıllarda artış gösterdiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, Osteosarkom, Bibliyometri

Abstract

Objective: Objective: Osteosarcoma is a malignant bone tumor with a high incidence in adolescence and childhood. Treatment is long and difficult, including chemotherapy, radiotherapy, and orthopedic surgery. Stem cell-derived treatment has also recently been studied in osteosarcoma. In this bibliometric study, we aimed to illuminate the trend of research between osteosarcoma and stem cell-derived treatment.

Materials and methods: Publications on osteosarcoma were retrieved from the Web of Science Core Collection. R studio software and the VOS viewer analysis program were used for data analysis.

Results: There were 853 publications with an average of 7.7 publications per year. The most productive countries were the USA and China respectively. According to the categorical classification described in the WoS, oncology (41.7%), and cell biology (18.1%) were the first two fields in terms of diagnosis and treatment, while pathology (3.7%) and orthopedics (2.2%) had lower levels of work. However, the most cited author locally was Gibbs from the University of Florida University of Alberta UF Orthopedic & Sports Med Inst. in the USA. The keywords "cancer stem cell", "bone cancer", and "mesenchymal stem cell" had been determined to have strong links to osteosarcoma. Cancer Res was the most cited journal.

Conclusion: As a result, it has been found that research presenting strong links to the relationship between cell-derived therapy and osteosarcoma has shown an increase in recent years.

Keywords: Stem cells, Osteosarcoma, Bibliometrics

Correspondence: Akif MIRIOGLU, Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Adana, Türkiye

Phone: +90 5057585638 **e-mail:** akifmirioglu@hotmail.com

ORCID No: 0000-0002-9686-4991

Submission date: 9.10.2024

Acceptance date: 16.12.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1563331

INTRODUCTION

Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor of the bone (1). The historical evolution of its treatment includes the amputation of the diseased extremity which was reported not the best but the only option in primitive papers. However, the survival rate was only 15-17 % (2). After the invention of chemotherapeutics, the treatment paradigm changes eventually (3). The shrinkage effect of the systemic treatment facilitates the resection of the tumor with a negative margin which is the cornerstone of the treatment. The replacement of limb-sparing surgery with amputation has appeared to be an innovative approach, and an increase in survival rates was gained. The desired overall survival rates had not been reached yet (4). The biggest step to obtaining successful results is the invention of systemic treatment (chemotherapy), so the main objective of the scientists in terms of treatment advances (5). Two main problems stand still in front of the conventional chemotherapeutic method. One is the devastating side effects of chemotherapy, and the second is the potential resistance that arises during the treatment. Besides, the genetics and the biology of the disease were not elucidated completely because of its heterogeneous genomic features. Target therapy merged to be a prospective treatment option for the patients. Theoretically, both copy number-driven and mutation-driven cancer approaching derivatives were put forward in terms of the design of target-based treatments (6).

Cancer stem cells (CSC) have already been described as having a potential role in certain cancer types. Treatment shifted to the based-on stem cell target. CSC was also described as having a potential role in treatment resistance, metastasis, and tumor recurrence. Research on CSC appeared to have an increase in the trend to direct systemic treatment apart from conventional methods (7). So, this study aimed to show recent trends and their evolution during the time in the studies that illuminate the relationship between osteosarcoma and CSC.

MATERIALS AND METHODS

The bibliometric technique was applied for the words “stem cell” and “osteosarcoma”. For the prevention of data deflection due to the ongoing data stream, the endpoint for the study was determined as 16. 2023 December for Web of Science Core Collection (WoSCC). All research articles and books in all languages were included in the research. Search results related to the words were saved as “Plain Text Files” or “BibTex”. Bibliometric analysis was performed on four categories general perspective, countries/regions, authors/affiliations, sources, and trends. Data were vis-

ualized by WoS, Biblioshiny (R version 4.3.3; Vienna, Austria; www.r-project.org), and VOS Viewer (1.6.20; Leiden, Netherlands) programs (8,9).

This study presents an enhanced graphical analysis of bibliographic data utilizing VOSviewer software. VOSviewer is adept at analyzing and visualizing bibliometric network data, including citation relationships among publications, collaborative relationships between researchers, and co-occurrence relationships among scientific terms.

RESULTS

There were 853 online publications determined between November 1993 and December 2023 according to WoS related to the keywords “stem cell and osteosarcoma”. The distribution of the data set was composed of 693 research articles, 13 book chapters, 36 memorandum articles, and 104 review articles. There were 1860 Keywords Plus (ID) and 1482 Author’s Keywords (DE).

Annual Publication Analysis

There was only one publication relating to “stem-cell” and “osteosarcoma” in 1993 when the first paper was published. Till now the mean number of papers relevant to the topic was 7.77 per year. Assessment of the dataset showed an increase in the number in the following years and reached two-digit numbers in the 2000’s (**Figure 1/A**). The highest number of papers was reached in 2021 with 56 research articles (76 publications total) and slightly diminished in the last two years. According to WoS categories, the top 3 contenders of these publications are Oncology, Cell Biology and Biochemistry Molecular Biology, while Orthopedics is ranked 22th (**Table 1**). This steady increase and continuous growth reveal that there is an important trend

in which diagnostic and therapeutic researchers, as well as molecular medicine and engineering research, are shifting to this field.

Research hotspots: Keywords network analysis

The co-occurrence network diagram was analyzed by Vos Viewer divided the groups into 4 as red, yellow, blue, and green, and the size of each node reflects the frequency of the relevant keyword in the literature. In addition, the thicker the connection between two keywords, the more frequently the two keywords occur together. It manifests itself as osteosarcoma (red) as the largest node. It has also been determined that osteosarcoma has a strong connection with cancer stem cells, bone cancer, and mesenchymal stem cells (**Figure 1/B**).

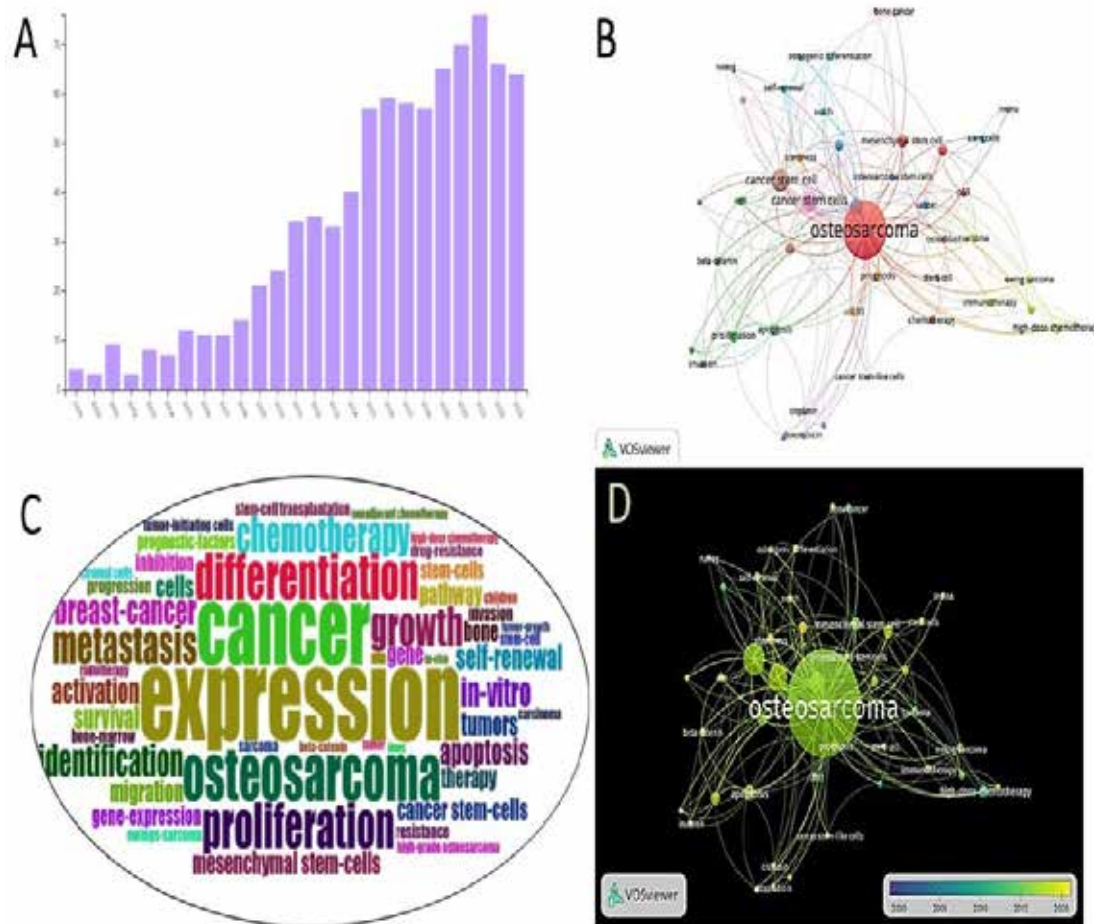


Figure 1. A: The increase in papers over the past years **B:** The relationship between keywords. Osteosarcoma is strongly connected to cancer stem cells, bone cancer, and mesenchymal stem cells **C:** keywords selected for stem-cell-derived therapies showed the most common keywords used between 1993-2023 **D:** The distribution of keywords during the timeline

Figure 1/C represents the 50 most frequently used author keywords using a word cloud where the size of each keyword represents its frequency. In parallel with the results of the Vos viewer analysis, it was determined in the Biblioshiny program analysis that the terms “expression” and cancer were used most frequently in research from 1993 to 2023. At that time, most researchers preferred the genetic-level learning approach for cancer and osteosarcoma research. The third most used word after “cancer” and “expression” was “osteosarcoma” (Figure 1/C). In addition, it was observed that terms such as “stem cell transplantation” and “chemotherapy” were not used very frequently in the word cloud.

Additionally, the figure shows the annual change of the top 50 keywords from purple to yellow. The purple color represents the keywords that were widely used before the 2000s, and the yellow color represents the keywords that were widely used from 2015 to the present. While the keywords “chemotherapy” and “cancer” were mainly used until the beginning of 2010, it was determined that “bone” and osteosarcoma were widely

used after 2010, and “cancer stem cell” was used after 2015. In addition, the keywords “chemoresistance” and “WNT”, “tumor microenvironment” and “stemness” have recently started to be used (Figure 1/D). Additionally, the relationships and evolution of keywords were examined using Biblioshiny in the analysis slice. Accordingly, the change in the use of the keyword ‘cancer’ in previous years (1993-2017) has dramatically shifted to the words “stem cell” and differentiation between 2018 and 2023. The keywords “MicroRNAs” (1993-2017) evolved into the terms “cancer”, “osteogenetic differentiation” and “osteosarcoma”, and mesenchymal stem cell (1993-2017) evolved into Ewing sarcoma and exosome (Figure 2/A). Osteosarcoma was the most frequently used term and has shown a steady increase since 1997 (Figure 2/B).

Author Analysis

Analysis of citation data is known as an important factor in bibliometrics. Examining the impact and importance of scientific research and research outputs is an important indicator.

Table 1. The top 25 categories of research according to WOS

Categories	Record Count	% of 853
Oncology	356	41.7
Cell Biology	154	18.1
Biochemistry Molecular Biology	97	11.4
Medicine Research Experimental	82	9.6
Hematology	65	7.6
Pharmacology Pharmacy	54	6.3
Pediatrics	42	4.9
Genetics Heredity	37	4.3
Cell Tissue Engineering	36	4.2
Chemistry Multidisciplinary	36	4.2
Multidisciplinary Sciences	34	4.0
Pathology	32	3.8
Biotechnology Applied Microbiology	31	3.6
Biophysics	30	3.5
Immunology	30	3.5
Nanoscience Nanotechnology	25	2.9
Transplantation	23	2.7
Materials Science Multidisciplinary	22	2.6
Materials Science Biomaterials	20	2.3
Medicine General Internal	20	2.
Orthopedics	19	2.2
Physiology	19	2.2
Surgery	18	2.1
Endocrinology Metabolism	17	2.0
Engineering Biomedical	16	1.9

It can be used to investigate the impact of a particular author and work by looking at how often a work is cited, how many times it is cited, by whom it is cited, and for what purpose. In addition, it is important to show that the subject in the most cited source is within the scope of the journal or journal group.

According to the total citation frequency, the most relevant author is Wang Y (USA) in the first place, LI Y (China) in the second place, and Wang J (China) in the third place. The number of authors working on the keywords “osteosarcoma and stem cell” was 3031, the number of studies with a single author was 15, and the number of studies with more than one author was 3016. Locally the most cited authors are Gibbs CP (University of Florida University of Alberta UF Orthopedics & Sports Med Inst), Ghivizzani SC (USA) ranked second, and Ignatova TN (USA) ranked third. The findings in terms of author show two different steps of analysis, first the most relevant authors (**Figure 2/C**), and second, the most cited locally (**Figure 2/D**).

Most country’s production and Cited Sources Analysis

When we look at the geographical distribution of publications based on the data analysis of our keywords, it has been determined that the studies have an international scale, although they have different degrees of productivity. When it comes to the scientific production of countries and the geographical distribution of research outputs, most scientific outputs are led by the USA in the Americas, China in the Asian continent, and Italy in the European continent (**Figure 3/A**). According to WOS, the most range of productive country is the United States, accounting for 32.7% of total publications. Türkiye is in 16th place with 1.87%. This study is also important in terms of publishing the results related to the countries of the relevant authors and explaining their active participation in osteosarcoma stem cell research. In the analysis, when the publications on this subject are compared at the country level; In the case where only corresponding authors

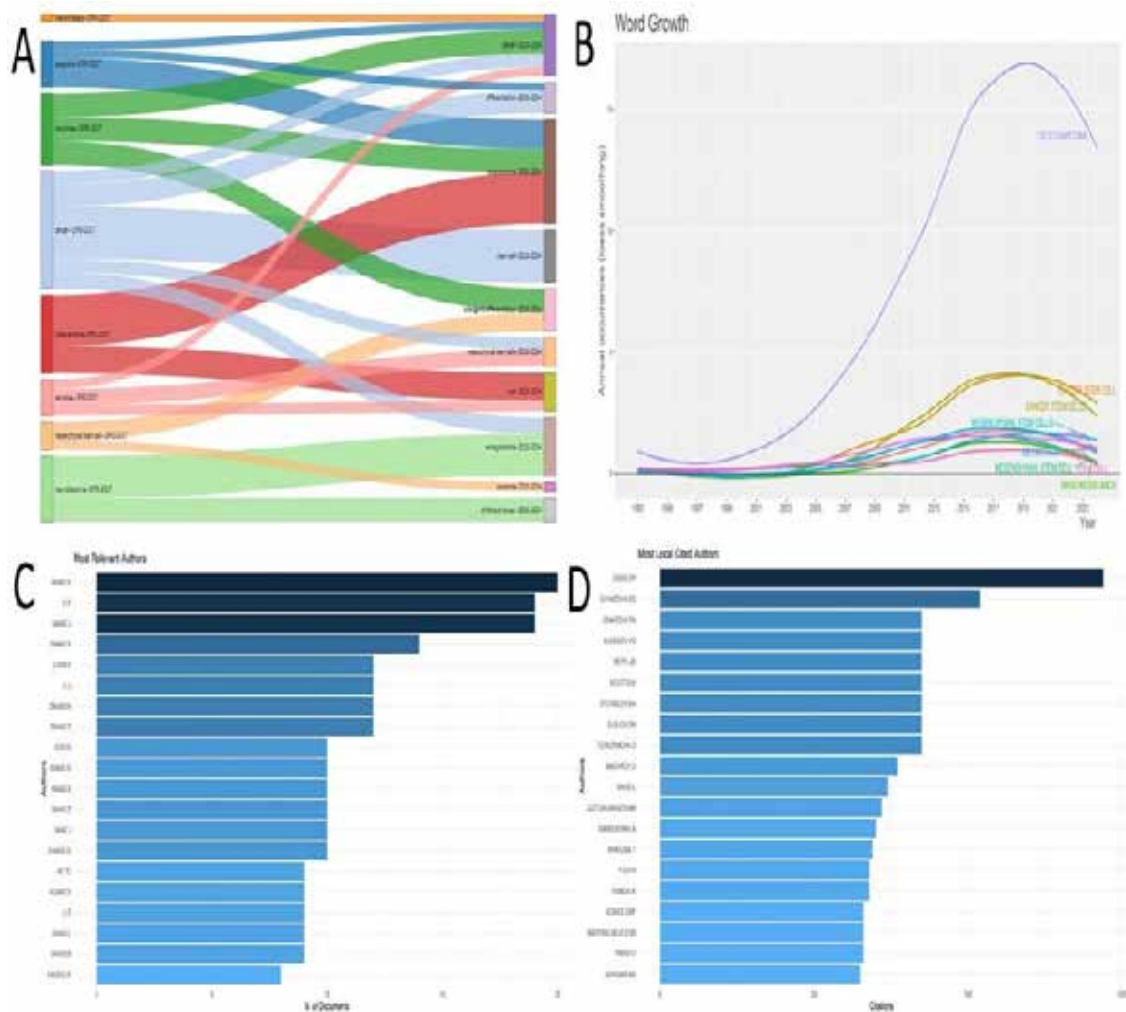


Figure 2. A. Keyword shifting between the time interval 1993-2017 and 2018-2024 B. In addition, the usage change of frequently used keywords over the years is shown. C, D. Most relevant authors and most local cited authors, respectively

were included, a total of 56 countries contributed to the relevant publications. China, the USA, and Japan lead the list of countries where the corresponding authors are included. In addition, when evaluated in terms of Multiple Country publication (MCP), the USA, Italy, and the UK are in the first place (**Figure 3/B**).

In addition, the most cited sources are CANCER RES. In second place is J CLIN ONCOL, and in third place is PLOS ONE. When we look at the change in sources over the years, although the International Journal of Malevolent Sciences has gained great momentum in recent years, there is a decline in oncology letters and oncotarget journals (**Figure 3/C**).

The opinions of research institutions have a strong influence. Following global data analysis, the institutions that produce the most publications are the University of Minnesota Twin Cities School of Medicine, second is Shanghai Medical University, and third is University of Chicago Division of The Biological Sciences (**Figure 3/D**).

DISCUSSION

Bibliometric studies have an important place in terms of developments in the scientific field, journal efficiency, and the impact of publication. It is known in the literature that the bibliometric method is used in many fields of medical sciences. Although there are bibliometric studies on osteosarcoma, studies on osteosarcoma and stem cells are scarce. Osteosarcoma is an aggressive primary bone tumor seen mainly in young people and children of almost all ages and has a poor prognosis. Standard treatment methods are not always optimistic and alternative treatment methods and the search for new therapeutic targets are discussed in the literature. According to country distribution, they are America, Asia, and Europe on a continental basis. After the USA, China, Italy, and Japan were determined to be the most productive countries. As reported in previous studies on osteosarcoma (10), the USA and China show that they may be potential areas for research on this subject. According to the data obtained from individual publications, Wang Y. (China), Na DL (South

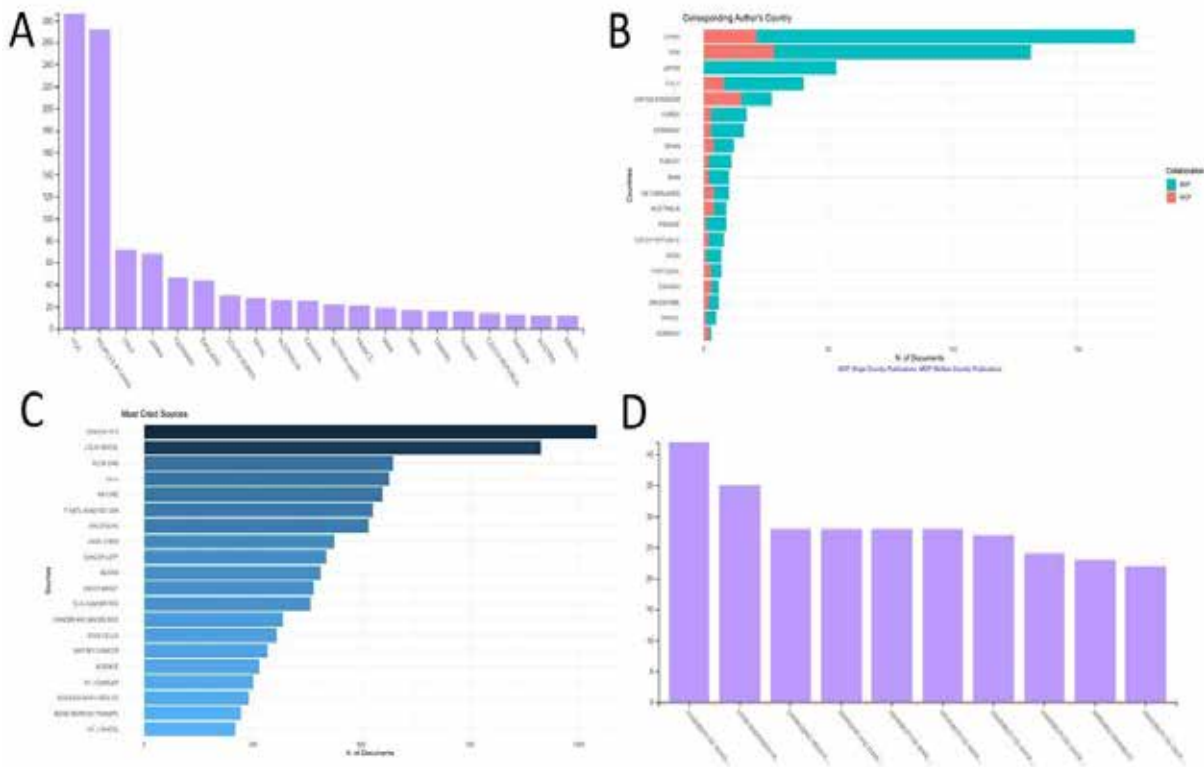


Figure 3. A. Scientific productions of the countries B. The nationality of corresponding authors C. The distribution of affiliations in terms of publications. D. The most common sited journals

Korea), Zhang Y. (China), Kim HJ (South Korea), and Zhao J. (China) were determined to be the countries with the most individual publications.

According to their data, the first article on this subject was published in the journal *Cancer* in 1993 by Kramer et al.'s article titled "Epithelioid Osteosarcoma of Bone - Immunocytochemical Evidence Suggesting Divergent Epithelial and Mesenchymal Difference In A Primary Osseous Neoplasm", which focuses on the possibility of different differentiation of a primitive, multipotent, unregistered stem cell in a primary osseous tumor (11). The number of publications has gained significant momentum in the last 30 years and reached its highest level in 2021.

Citation analysis is the most widely used form of bibliometrics that allows measuring the impact factor of journals (12). It was observed that there were 19,662 citations containing the keywords used. The most cited is Gibs et al. It is an article titled "Stem-like cells in bone sarcomas: Implications for tumorigenesis" and has received 390 citations (13). Kramer et al., building on the publication, reported, using molecular methods, that there is a small subpopulation of anchorage-independent, self-renewing bone sarcoma cells capable of forming suspended spherical, columnar clusters, also

called "sarcospheres", in serum-free conditions (14). In addition, Kramer et al. have received around 30 citations so far. In the analysis, the journal with the most citations was *Cancer Research*. Levings et al.'s publication titled "Expression of an Exogenous Human Oct-4 Promoter Identifies Tumor-Initiating Cells in Osteosarcoma" has received 130 citations (15). In the study, it is seen that the change in the use of the keyword 'cancer' has evolved into the word 'stem cell' and differentiation by 2023.

Recently, the keywords "chemoresistance", "WNT", "tumor microenvironment" and "cancer stem cell" have been frequently used and be the keywords that guide the etiology and treatment of the disease. In our analysis, it is also seen that there is a strong connection between osteosarcoma and cancer stem cells within the word network. Some studies provide solid evidence that mesenchymal stem cells may have the ability to turn into tumor stem cells (16). Studies aiming to isolate tumor stem cells and reveal effective specific surface antigens synthesized by osteosarcoma stem cells, which will eventually generate neutralizing antibodies that will neutralize osteosarcoma or prevent osteosarcoma development, have become trending (17). Among the keyword interactions, the one that stood out was "WNT". Additionally, in our data analysis, the words

expression and cancer osteosarcoma were seen prominently in the word cloud, respectively. Many years of research have revealed that WNT is involved in tumor formation and that the WNT signaling pathway also plays an important role in regulating cancer stem cell function. Studies conducted on humans have reported that the WNT signaling pathway is effective in types of cancer such as colon and sarcoma, as well as playing a role in congenital disorders such as coronary artery disease, tetraamelia, Müllerian duct, and vascular defects. In our analysis, there is evidence that there are weak connections between WNT and osteosarcoma, and the literature review provides evidence that the issue still needs to be clarified (18).

Current treatment approaches for osteosarcoma standard treatment are preoperative chemotherapy, surgical resection, and postoperative chemotherapy, which are effective in localized patients. Stem cells have the potential for self-renewal and differentiation into many cell types, including osteoblasts, myocytes, hepatocytes, and chondrocytes. These cells are known as hematopoietic, non-multipotent cells. Although there is evidence that these cells may be tumor-promoting, there are also strong reports of a role in tumor suppression. This study is very valuable to draw a map to prevent repetitions for future studies by revealing the evolution of current studies of difficult-to-treat diseases such as osteosarcoma over the years. Therefore, it is important to understand the interaction of stem cells and osteosarcoma-related publications to develop new and more effective osteosarcoma treatments and overcome drug resistance.

Ethics Approval: The study complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethics committee approval is not required, as it performs a bibliometric analysis of existing published researches. There is no human or animal research.

Funding: This work has not received any funding.

Declaration of Competing Interest: None.

Author Contribution Statement: The authors declare they equally contributed to the manuscript.

REFERENCES

- Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(3):119-138.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FC, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012;118(23):5888-93.
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1600-6.
- Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, Blattman JN. Combination immunotherapy with alpha-CTLA-4 and alpha-PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma. *J Immunother Cancer*. 2015; 3(21).
- Chen C, Xie L, Ren T, Huang Y, Xu J, Guo W. Immunotherapy for osteosarcoma: Fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer Lett*. 2021;500:1-10.
- Shoaib Z, Fan TM, Irudayaraj JMK. Osteosarcoma mechanobiology and therapeutic targets. *Br J Pharmacol*. 2022;179(2):201-217.
- Brown HK, Tellez-Gabriel M, Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Lett*. 2017;386:189-195.
- Bozkurt, AS. Publication status of mouse embryonic fibroblast cells in scientific journals. *European Journal of Therapeutics*. 2021;27(2):135-141.
- Van Eck, NJ, Waltman L. (2014). Visualizing Bibliometric Networks. In: Ding, Y., Rousseau, R., Wolfram, D. (eds) *Measuring Scholarly Impact*. Springer, Cham.
- Yin MC, Wang HS, Yang X, Xu CQ, Wang T, Yan YJ, et al. Bibliometric Analysis and Visualization of Current Research Trends in Chinese Medicine for Osteosarcoma. *Chin J Integr Med*. 2022;28(5):445-452.
- Kramer K, Hicks DG, Palis J, Rosier RN, Oppenheimer J, Fallon MD, et al. Epithelioid osteosarcoma of bone. Immunocytochemical evidence suggesting divergent epithelial and mesenchymal differentiation in a primary osseous neoplasm. *Cancer*. 1993; 71(10):2977-82.
- Coronado RA, Wurtzel WA, Simon CB, Riddle DL, George SZ. Content and bibliometric analysis of articles published in the *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41(12):920-931.
- Gibbs CP, Kukekov VG, Reith JD, Tchigrinova O, Suslov ON, Scott EW, et al. Stem-like cells in bone sarcomas: implications for tumorigenesis. *Neoplasia*. 2005;7(11):967-76.
- Kramer G, Erdal H, Mertens HJ, Nap M, Mauermann J, Steiner G, et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytochrome c. *Cancer Res*. 2004;64(5):1751-6.
- Levings PP, McGarry SV, Currie TP, Nickerson DM, McClellan S, Ghivizzani SC, et al. Expression of an exogenous human Oct-4 promoter identifies tumor-initiating cells in osteosarcoma. *Cancer Res*. 2009;69(14):5648-55.
- Jiang ZY, Liu JB, Wang XF, Ma YS, Fu D. Current Status and Prospects of Clinical Treatment of Osteosarcoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221124696.
- Brown HK, Tellez-Gabriel M, Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Lett*. 2017;386:189-195.
- Singla A, Wang J, Yang R, Geller DS, Loeb DM, Hoang BH. Wnt Signaling in Osteosarcoma. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1258:125-139.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları ve Melatonin Tedavisi

Sleep Disorders and Melatonin Treatment in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Hatice ALTUN¹, Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Özet

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'nde uyku bozuklukları çok yaygındır. Uyku sorunları DEHB semptomlarını tetikleyebilir veya şiddetlen- direbilir, çocukların ve ailelerinin yaşamlarını ve ruhsal sağlığını olumsuz etkileyebilir. DEHB'li çocuklarda uyku sorunlarının etiolojisi multifaktöriyel olup spesifik birincil uyku bozukluklarına, biyolojik faktörlere, davranışsal faktörlere (sınır belirleme bozukluğu gibi), sosyo-çevresel ve ailesel faktörlere, farmakolojik tedavilerin etkisine veya eşlik eden hastalıklara bağlı olabilir. Erken tanınması ve zamanında yaklaşım DEHB belirtilerinin şiddetinin azal- tılmasına katkıda bulunabilir. DEHB'li çocuklarda uyku bozuklukları yönetiminde birinci basamak tedavi; iyi uyku hijyeni, ebeveynlerin uyku eğitimi ve davranışsal tedavi yaklaşımlarını içermelidir. Bu stratejiler başarısız olursa farmakolojik müdahaleler gerekli olabilir ancak DEHB'de uyku bozukluklarının farmakolojik tedavisine yönelik kanıtlar sınırlıdır. Melatonin, uyku bozukluklarında etkinliği, iyi tolere edilebilirliği ve güvenilirliği nedeniyle sıklıkla kullanılmakta olup, özellikle uyku başlangıcında ilerleme, uyku latansında azalma ve total uyku süresinde artma sağlamaktadır. Ancak DEHB'li çocuklarda melatoninin etkinliğini, uzun vadeli sonuçlarını, diğer ilaçlarla etkileşimini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Farmakolojik tedavi, İnsomnia, Melatonin, Uyku, Uyku bozuklukları

Abstract

Sleep disorders are common in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Sleep problems can exacerbate ADHD symptoms and hurt the lives and mental health of children and their families. The etiology of sleep problems in children with ADHD is multifactorial and may be due to specific primary sleep disorders, biological factors, behavioral factors (such as boundary setting disorder), socio-environmental, and family factors, the effect of pharmaco- logical treatment, or comorbid disorders. Early recognition and a timely approach may contribute to reducing the severity of ADHD symptoms. First-line therapy in the management of sleep disorders in children with ADHD should include good sleep hygiene, parental sleep education, and behavioral treatment approaches. If these strategies fail, pharmacological interventions may be necessary, but evidence for pharmacological treatment of sleep disorders in ADHD is limited. Melatonin is frequently used in sleep disorders due to its efficacy, good tolerability, and safety. It provides improvement in sleep onset, decrease in sleep latency, and increase in total sleep time. However, there is a need for studies evaluating the effectiveness, long-term results, and drug-drug interactions of melatonin in children with ADHD.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, Insomnia, Melatonin, Pharmacological treatment, Sleep, Sleep disorders

Yazışma Adresi: Hatice ALTUN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 3443003374 **e-mail:** drhaticealtun@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6802-8216, 0000-0002-2296-5853

Geliş tarihi: 02.01.2024

Kabul tarihi: 23.01.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1412903

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur. Yakın zamanda DEHB prevalansını değerlendiren bir metaanalizde, 3-12 yaş arası çocuklarda %7.6, 12-18 yaş arası ergenlerde ise %5.6 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (1). DEHB, en az 6 ay boyunca süren ve belirtileri 12 yaşının altında başlayan sürekli bir dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize bir bozukluktur (2). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu heterojen ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Bireylerde nörobilişsel fonksiyonlarda bozulmaya ve duygusal ve davranışsal sorunlara yol açmaktadır. DEHB'de komorbidite oranları oldukça yüksektir (3,4). Uyku bozuklukları, DEHB'ye çok sıklıkla eşlik eden komorbid bozukluklardan biri olup çocukların ve ailelerin yaşamlarını birçok yönden olumsuz etkiler. Uyku sorunları, dürtüsellik ve dikkatsizlik dahil olmak üzere "temel" DEHB semptomlarını ve DEHB ile ilişkili olumsuz davranışları şiddetlendirebilir ve hatta semptomları tetikleyerek subklinik düzeylerden klinik düzeylere çıkarabilir (5-8). Sıklıkla gündüz uykululuğuna yol açar; bu da çocukların işlevselliğini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyerek sağlık ve refahını etkiler (8,9). Uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulmalar, DEHB'nin bilişsel ve sosyal sonuçlarını kötüleştiren "sosyal jetlag"a neden olabilir (10). Bunun yanı sıra DEHB'de uyku bozuklukları çocukların akademik ve bilişsel performansını, psiko-sosyal fonksiyonlarını, okula gitmeme/geç kalma olasılığını ve ailelerin işe geç kalmalarını, ebeveynlerinin ruh sağlığını, stres düzeylerini ve yaşam kalitesini, ailenin işlevselliğini olumsuz etkiler (5,7,11,12). Bu nedenlerden dolayı uyku bozukluklarının erken fark edilmesi ve zamanında tedavisi hem DEHB'li çocukların hem de tüm ailenin işlevselliğinde iyileşme açısından çok önemlidir.

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Yaygınlığı

Sağlıklı gelişim gösteren çocuklarda %20-30 oranında uyku problemleri görülürken, bu oran DEHB'li çocuk ve ergenlerde %25 ile %84.8 arasında değişmektedir (7,12-14). DEHB'li kızlarda daha fazla (15) olarak bildirilen uyku sorunlarının %28,5'i hafif, %44,8'i orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (12). Yakın zamanda yapılan bir review çalışmasında, ergenlerin %84'ünün uyku bozukluğu için klinik sınıırın üzerinde puan aldığı, %64'ünün iki veya daha fazla uyku sorunu kriterini karşıladığı saptanmıştır (7). Yaşları 5-13 arasında değişen 195 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, uyku sorununun 12 aylık bir süre boyunca çocukların

%60'ında değişkenlik gösterdiği ve çoğunlukla geçici olduğu, %10'unda daha kalıcı olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmalarda bildirilen yaygınlık oranlarındaki farklılıklar, uyku bozukluklarının tanımlanma şekli (örn. öz bildirim karşısı ebeveyn raporu), kullanılan niceliksel ölçümler ve tanıya yardımcı olmak için fiziksel araştırmaların kullanılıp kullanılmaması ile ilişkili olabilir.

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Tipleri

DEHB'li çocuklarda en yaygın bildirilen uyku problemleri, uyku başlangıcı ve uyku süresi ile ilgilidir (7). Yatma vakti direnci, uykuya başlamada gecikme, davranışsal insomnia (sınır belirleme bozukluğu), daha hafif uyku, sık uyanma, erken uyanma, uyku süresinin azalması, gündüz uyku hali, sirkadiyen ritim bozuklukları, loş ışıkta melatonin başlangıcında gecikme, huzursuz uyku, kötü uyku kalitesi, parasomnialar (gece terörü, uyrgezerlik, kabuslar, uykuda konuşma ve bruksizm), narkolepsi, huzursuz bacak sendromu (RLS)/periyodik uzuv hareket bozukluğu (PLMD), uykuda solunum bozukluğu (horlama, apne/hipopne sendromu) gibi uyku sorunları tek ya da çoklu olarak görülebilir (5,7,13,17-19). Araştırmalar, DEHB'li çocukların sağlıklı akranlarına göre 30 ila 90 dakika arasında daha kısa uyku süresine ve önemli ölçüde daha fazla gece uyanmalarına sahip olduğunu bildirmektedir (17,18). Ayrıca DEHB grubunda REM uyku yüzdesinin daha düşük olduğu, bu durumun, frontal elektriksel beyin dalgalarını (daha yavaş olan) etkilediği, uyanıklığı azalttığı gösterilmiştir. REM uykusunun dikkat ve hafıza süreçlerinde, öğrenmenin pekiştirilmesinde, hiperaktivite ve davranışlar üzerinde önemli rolü olduğu göz önüne alındığında DEHB'de uyku sorunlarının tedavisi daha da önemli hale gelebilir (13,20).

Yakın zamanlı bir derlemede, DEHB şiddetinin daha fazla uyku sorunlarıyla ilişkili olduğu, eşlik eden fiziksel, nörogelişimsel, ruhsal bozukluklar ve uyarıcı kullanımının uyku sorunları ile ilişkiz olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uyku bozukluklarının tipi açısından DEHB'nin alt tiplerine göre farklılık bulunamamıştır (7). Ancak bu konuda nesnel ölçümler kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB'nin alt tiplerine göre uyku bozukluğu tiplerinin değiştiğinin gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Lecendreux ve ark.'ı tarafından çoklu uyku latans testi kullanılarak yürütülen bir çalışma, DEHB-dikkatsiz alt tipinde, DEHB-hiperaktif/dürtüsel olanlara göre gündüz uykululuğunun arttığını bildirmiştir (21). Polisomnografi kullanarak yapılan bir başka çalışmada ise, DEHB-hiperaktif/dürtüsel çocukların DEHB-dikkatsiz çocuklara kıyasla daha fazla parçalı uykuya sahip olduğu ve uyku verimliliğinin azaldığı tespit edilmiştir (22).

DEHB’de Uyku Sorunlarının Patofizyolojisi ve Nedenleri

DEHB’de uyku bozukluklarının patofizyolojisi multifaktöriyal olup, kesin olarak bilinmemektedir. Nörobiyolojik nedenlerden, DEHB tedavisinde kullanılan özellikle metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi psikostimulanların yan etkilerinden, psikiyatrik komorbiditelerden, davranışsal faktörlerden (sınır belirleme bozukluğu gibi), sosyo-çevresel ve ailesel faktörlerden kaynaklanabilir.

DEHB’de uyku bozukluklarına yatkınlık oluşturan kesin nörobiyolojik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, loş ışıkta melatonin salgılanmasının önemli ölçüde geciktiği sirkadiyen bir işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). DEHB patofizyolojisinde rol oynayan dorsolateral ve ventrolateral prefrontal ve dorsal anterior singulat korteksler gibi beyin bölgelerinin uyku azalmasına duyarlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca genetik çalışmalar katekolaminerjik sistemin hem DEHB’de hem de uyku düzenlemesinde rol oynadığına işaret etmektedir (24,25).

DEHB’de uyku problemleri, DEHB’nin çekirdek semptomlarından da kaynaklanabilir. Bu durum özellikle yatakta uyarılma durumları yüksek olan, düşüncelerini durduramadıklarından şikayetçi olan, uykuya dalmakta zorlanan çocuklar için geçerlidir. Ebeveynler bu fenomeni olumsuz bir davranış olarak algılayıp çocuğu daha erken yatağa götürmeye çalışabilir. Bu durum yatağa gitme ile uykuya dalmaya yetecek kadar yorgun hissetme arasındaki süreyi daha da uzatacağından, uyku latansı süresini artırarak kısır bir döngü oluşturabilir (26). Aynı zamanda, dürtüsellik gibi DEHB belirtileri ve uygun yatma zamanının belirlenmemesi gibi zorluklar DEHB’de uyku sorunlarına katkıda bulunabilir (10).

Özellikle erken çocukluk döneminde çocuk yetiştirme tarzları uyku hijyenini etkilediğinden çocuklarda uyku bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Tutarsız uyku zamanı rutinleri, gecikmiş veya düzensiz saatler, odada televizyon bulunması, teknolojik cihazların kullanılması, yeme ve içmenin tümü uykuyu olumsuz yönde etkileyerek uyku bozukluklarına neden olabilir veya devam ettirebilir (5,12,13).

DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan psikostimulanların, özellikle de metilfenidatın uzun süreli salınımlı formülasyonlarının, en yaygın yan etkilerden biri uykuyu başlatmada gecikmedir (27, 28). Her ne kadar son klinik araştırmalar metilfenidat tedavisine başlandıktan sonra uyku düzeninde bir iyileşme veya en azından herhangi bir bozulma tespit etmese de (29,30), kesin görünen şey, psikostimulanların uyku üzerindeki

olumsuz sonuçlarının, hem içsel (vücut kitle indeksi, önceden var olan uyku koşullarının varlığı, frontostriatal yapısal bağlantı) hem de dışsal (dozaj optimizasyonu) olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olduğudur (31,32).

DEHB’li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Uyku sorunları ile DEHB arasındaki ilişki incelendiğinde; DEHB semptomlarının uykuyu olumsuz etkilediği ve yetersiz uykunun da DEHB semptomlarının kötüleşmesine yol açtığı çift yönlü bir ilişki olduğu görülür (33,34). Uyku sorunları DEHB benzeri sorunlara yol açabileceğinden (dikkat ve konsantrasyon sorunları, unutkanlık, duyu düzenlemekte güçlük, irritabilite vs) DEHB benzeri şikayetle gelen her çocuk ve ergende DEHB tanısı konulmadan önce uyku sorunları ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (**Tablo 1**).

DEHB’de uyku bozukluklarının tanısı, ebeveynler/bakımverenler ve çocuk tarafından alınan bilgilere ve ayrıntılı klinik muayeneye dayalı olarak klinik olarak belirlenir. Detaylı bir tıbbi, psikiyatrik ve aile öyküsü alınmalıdır. Doğru bir ayırıcı tanı sağlamak için ilgili tüm aile, sosyal, akademik ve yaşam tarzı bilgilerini içeren açık ve kapsamlı bir öykü önemlidir. Uyku öyküsü, uyku/uyanıklık programı, uyanma zamanı, gündüz uykululuk hali, uyku ortamı, yatak odası paylaşımı, yatma zamanı rutinleri, elektronik aletlere maruz kalma, uykuya başlamada gecikme, gece boyunca uykuyu sürdürme yeteneği, gece uyanmaları, gece terörü ve diğer parasomnileri, uyku sırasındaki anormal hareketleri veya davranışları ve uyku yoksunluğunun gündüz etkileri hakkında ayrıntılı bilgi içermelidir. Klinik değerlendirmede aynı zamanda birincil ve ikincil katkıda bulunan faktörler ve uykuya ilişkin uyumsuz davranışlar da değerlendirilmelidir. Gün içinde aktivite ve egzersiz seviyeleri, kullandığı ilaçlar, kaygı veya depresyon gibi eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve fiziksel hastalıklar (örneğin reflü, kulak veya diş ağrısı, yatak ıslatma, kabızlık veya egzema astım, gastroözofageal reflü, epilepsi, kronik ağrı ve romatolojik durumlar), duygusal ilişkiler, zorlayıcı davranışlar, okul sorunları gibi uykuyu etkileyen diğer faktörler de değerlendirilmelidir. Ayrıca aile uyku düzenleri, ebeveyn beklentileri ve kültürel faktörler de göz ardı edilmemelidir. Adenoid hipertrofisi, yüz dismorfizmini, nörokütanöz belirteçleri vb. dışlamak için klinik muayene yapılmalıdır. Klinik değerlendirme, 2 haftalık bir süre boyunca uyku günlüğü yaptırılarak desteklenmelidir. Geçerliliği yapılmış uyku bozukluklarını değerlendirme anketleri (çocuklar için uyku alışkanlıkları anketi gibi), uyku günlüğü ve aktigrafisi gibi

Tablo 1. Çocuklarda uyku bozukluklarının kategorileri

Kategori	Tanım	Nedenleri, bazı örnekler
İnsomnialar	Uykuya dalamama veya uykuda kalamama	Çevresel: Kötü uyku hijyeni, yatak odası gürültüsü, parlak ışık. Çocukluk çağının davranışsal uykusuzluğu (uyku başlangıcı/sınır koymada güçlük/birleşik). Psikiyatrik, travma ve madde kötüye kullanımı: Anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, istismar veya ihmal, zorbalık, madde kötüye kullanımı. Tibbi: Ağrı (baş ağrıları, eklem ağrıları), akciğer sorunları (astım, kistik fibroz), cilt (egzama, alerji), nöromüsküler, obezite, İlaç yan etkileri
Parasomnialar	Uykuya dalma, uyku veya uyanma anında meydana gelen istenmeyen olay veya deneyimler	NREM uykusu sırasında: , Uyku terörü, Uyurgezerlik, Konfüzyonel uyanıklık REM uykusu sırasında: Kabuslar, REM uykusu davranış bozukluğu Diğer: Enürezis
Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları	Uyku saatleri uyumsuz	Gecikmiş uyku fazı sendromu. Jet lag
Hipersomnalans	Aşırı uykululuk	Narkolepsi
Uykuyla ilgili solunum bozuklukları	Uyku sırasında nefes alma güçlükleri	Obstrüktif uyku apnesi. Santral uyku apnesi
Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları	Uyku sırasında olağandışı vücut hareketleri	Bruksizm, Huzursuz bacak sendromu, Periyodik uzuv hareket bozukluğu, Ritmik hareket bozukluğu (kafayı vurma, vücut sallama)

teşhis araçları, uyku bozukluklarını erken aşamalarda doğru şekilde tespit etmek için gereklidir. Aktigrafi, bireylerdeki vücut hareketini, uyku ve uyanıklık düzenlerini izler. Toplam uyku süresini, uyku verimliliğini, uyku başlangıcından sonraki uyanmayı ve uyku başlangıç latansını ölçebilmesi yanısıra uyku düzenlerini belirlemeye ve hastanın normal uyku ortamında tedaviye yanıtını belgelemeye yardımcı olabilir. Polisomnografinin başlıca endikasyonları arasında uykuya ilişkili solunum bozukluğu, atipik parasomni, PLMD, klinik olarak doğrulanmamış RLS veya klinik öykü ve konvansiyonel ensefalografinin yetersiz kaldığı gece nöbetlerine ilişkin güçlü klinik şüphe yer alır (24,34-38).

Günümüzde DEHB'li çocuklarda uyku bozukluklarının yönetimine yönelik yayınlanmış bir klinik kılavuz bulunmamaktadır. Ancak, Otizm Spektrum Bozukluğu ve diğer nörogelişimsel bozuklukları olan (SP ve çoğunlukla Rett sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu ve Smith-Magenis sendromu gibi genetik sendromlar da dahil olmak üzere) çocuklarda insomnia ve bozulmuş uyku davranışının tedavisi için

Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yakın zamanda bir klinik uygulama kılavuzu ve görüş birliğine dayalı olarak tavsiyeler, öneriler ve klinik kılavuzlar yayınlanmıştır (39,40). Bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB'yi de bu kılavuzlara göre yönetmek uygundur.

Uyku bozukluklarının tedavisi, hem sağlıklı çocuklarda hem de nörogelişimsel bozukluklarda nonfarmakolojik ve farmakolojik müdahaleleri içermektedir. Çoğu yazar ve profesyonel kılavuzlar, etkili uyku hijyeni stratejilerinin, ebeveyn ve bakımveren eğitimi ve davranışsal müdahaleleri içeren nonfarmakolojik tedavilerin çocuklukta uyku bozukluklarının tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanması gerektiğini, farmakoterapötik tedavinin yalnızca uyku hijyeni stratejileri tek başına başarısız olduğunda dikkate alınması gerektiğini önermektedir (34,37,39,40).

Değerlendirme ve teşhis sonrasında tedavinin ilk aşaması etkilenen bireyler ve sosyal çevreleri için psikoeğitimidir. Uyku bozukluğunun prognozu, seyri, tedavisi ve olası işlevsel sonuçları hakkında bilgi verilmesinin yanı sıra, DEHB semptomları ve uyku sorunları

konusunda uygun psikoeğitim yapılmalıdır. Ayrıca psikostimulanlarla ilişkili uyku sorunları varsa uyku hijyeni ve davranışsal müdahalelerin yanı sıra ilacın doz rejimlerinin ve/veya formülasyonunun değerlendirilerek düzenlenmesi gerekir. Diğer başlıca seçenekler uyarıcı olmayan atomoksetin, alfa agonistleri olan guanfasin veya klonidin ve melatonin kullanımınıdır (41). Ayrıca bu tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda sedatif etkili antidepressanlar ya da antipsikotikler, benzodiazepinler, z grubu ilaçlar, antihistamikler özellikle eşlik eden komorbidite varlığında yardımcı olabilir. Yayınlanmış literatürden elde edilen en güçlü kanıtlar, uyku başlangıcındaki gecikmeyi azaltmada melatonin kullanımını desteklemektedir ancak diğer ilaçlara ilişkin kanıtlar daha zayıftır (36,37,40).

Melatonin

Melatonin, triptofandan sentezlenen, pineal gland tarafından üretilen, genellikle karanlıkta salgılanan endojen bir nörohormondur. Salgılanması hipotalamik suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenir. Melatoninin biyosentezi ve salgılanması, aydınlık-karanlık döngüsü tarafından kontrol edilir. İnsanlarda melatonin salgılanması ışıkla bastırılır ve uyku süresi, gün uzunluğundaki değişikliklere de yanıt verir. Melatoninin geceleri yüksek seviyelerde salgılanması ve gündüzleri düşük seviyelerde seyretmesi ile oluşan sirkadiyen döngüsü bebeklerde 3 aylıkken başlar. Melatonin, günlük salgı düzeni yoluyla sirkadiyen ritmin korunmasına ve senkronize edilmesine yardımcı olur (42-44). Ayrıca melatonin, aktifleştirilmiş melatonin reseptörlerine (MT1, MT2 veya her ikisi) bağlı olarak uyanıklık durumlarını düzenler. MT1 ve MT2 reseptörleri esas olarak sırasıyla REM ve NREM uykusunda rol oynarlar (45). Melatoninin uyku ve sirkadiyen ritimler üzerinde kronobiyotik, kronohipnotik ve uyku başlatıcı etkisi olmak üzere üç ana etkisi tanımlanır (42). Normal melatonin düzeyleri bilişsel ve davranışsal işlevlerin gelişimi için çok önemlidir. Melatonin vücutta serbest radikallerin detoksifikasyonu, antioksidan, anti aging etkisi, kemik oluşumu ve korunması, üreme, bağışıklık veya vücut kitlesinin düzenlenmesini içeren çok çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir. Ayrıca melatoninin özellikle beyin veya mide-bağırsak koruması, psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve onkostatik etkiler açısından koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirilmektedir (43,44,46).

İnsanlarda melatonin gün batımından hemen sonra salgılanır, gece yarısı saat 2 ile 4 arasında zirveye ulaşır ve gecenin ikinci yarısında giderek azalır. Serum melatonin konsantrasyonları gece boyunca 80 ila 120 pg/mL ve gündüz saatlerinde 10-20 pg/mL arasında büyük ölçüde değişmektedir (44). Doğal olarak geceleri pineal glandın bu hormonu salgılamasını artırması 1-2 saat

içinde uykuya neden olur. Ancak elektronik ortamlarla ve yoğun ışıkla temas, bu hormonun salgı miktarını değiştirerek uykunun başlatılmasını ve sürdürülmesini etkileyerek doğal uyku düzeninin bozulmasına ve uyku sorunlarının başlamasına neden olabilir.

Çok sayıda araştırmalardan elde edilen kanıtlar, ekzojen melatoninin uyku bozukluklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (42,47-49). Melatonin, uykunun homeostatik mekanizması yetersiz olduğunda uykuyu tetikler ve sirkadiyen ritimlerin düzenleyicisi tarafından üretilen uyarılma arzusunu bastırır. Böylece düzeni sirkadiyen ritimlerin uykuya eğilimli fazını yeni istenen bir zamanda oluşmasını sağlayacak şekilde değiştirir. Bu nedenle ekzojen melatonin hipnotik, kronohipnotik veya kronobiyotik bir ilaç olarak görev yapabilir (47).

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları için Melatonin Tedavisi

Melatonin hem sağlıklı çocuklarda hem de DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarda uyku bozukluklarının tedavisinde, özellikle insomnia tedavisinde uyku başlangıcı ve sürdürümü için yaygın olarak kullanılır. Melatoninin, DEHB'li çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarının tedavisindeki faydaları, tolere edilebilirliği ve sınırlı yan etki profili çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Birçok çalışmada melatonin tedavisinin DEHB'li çocuklarda uykuya başlama süresini iyileştirdiği, uykuya başlama latansını (yatağa yatma ile uyuma arasındaki süre) azalttığı ve toplam uyku süresini artırdığı bulunmuştur (50-54).

Hoebert ve ark.'ı DEHB ve kronik uykusuzluğu (uykuya dalmada güçlük) olan çocuklarda melatonin tedavisinin, ortalama 3,7 yıl sonrasında, uyku, davranış ve ruhsal durumda sırasıyla %88, %71 ve %61'inde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (49). Van der Heijden ve ark.'nın DEHB'li, uykusuzluk sorunu olan ve ilaç almayan 105 çocuğu inceledikleri çalışmalarında, 4 hafta boyunca 3 mg/gün veya 6 mg/gün dozunda melatonin takviyesi verilmiştir. Uyku başlangıcının melatonin grubunda $26,9 \pm 47,8$ dakika arttığı, plasebo grubunda $10,5 \pm 37,4$ dakika geciktiği, melatonin grubunda toplam uyku süresinin de plasebo grubuna ($13,6 \pm 50,6$ dakika) göre $19,8 \pm 61,9$ dakika arttığı bulunmuştur. Ancak melatoninin bilişsel işlevler veya problemleri davranışları üzerindeki etkisi olmamıştır (54).

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarla yapılan on üç randomize kontrollü çalışmanın yakın tarihli bir sistematik incelemesi ve meta-analizinde, 9 çalışmada (n:541) melatoninin plaseboya göre total uyku süresini önemli ölçüde iyileştirdiği (ortalama fark = 48,26 dakika), 11 çalışmada ise (n = 581), melatonin kullanımıyla uykuya başlama latansının önemli ölçüde iyileştiği

(ortalama fark = -28,97), gece uyanmalarında etkisinin olmadığı ve ciddi bir yan etkisinin görülmediği bildirilmiştir. Ancak, çalışma heterojenliği ve tutarsızlığı nedeniyle kanıtların genel kalitesi sınırlıdır (48).

26 haftalık hızlı salınımlı melatonin kullanıldığı açık etiketli bir klinik çalışmada, hızlı salınan melatonin, nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda (ASD, DEHB, zihinsel engelliler, motor bozukluklar ve spesifik öğrenme bozukluğu) uykuya başlama latansını kısaltmada etkili olduğu, etkinliğinin ilacın 2. haftası gibi erken bir zamanda ortaya çıktığı ve 26. haftasına kadar sürdüğü, nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklar için güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca melatonin tedavisinin yeterli uyku hijyeni müdahaleleri ile birlikte uygulanması sonucunda, nörogelişimsel bozukluktan kaynaklanan güçlüklerde (örn. uyku sorunları, anormal davranışlar, günlük yaşamda bozulma ve zayıf akademik performans) önemli azalmalar izlenmiştir. Bu durum çocukların belirtilerinde (örn. uyanma, huysuzluk) ve bakıcıların yüklerinde azalma yoluyla hem çocukların hem de bakımverenlerin refahında ve yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açmıştır (47).

DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulan tedavilere bağlı uyku sorunlarında da melatonin takviyesinin etkili olduğu bildirilmiştir. TjonPian Gi ve ark.'ı metilfenidat tedavisiyle birlikte 3 mg/gün melatonin kullanan DEHB hastalarında melatonin uygulamasından sonra uykuya dalma süresinin 15-64 dakika arasında azaldığını bildirmişlerdir (55). Buna karşılık, Masi ve ark.'nın çalışmasında metilfenidat ile tedavi edilen DEHB hastalarında, melatonin tedavisinden sonra %60,8'inde uykunun düzeldiği, (ortalama dozaj $1,85 \pm 0,84$ mg/gün), DEHB'li çocuklarda melatoninin cinsiyet, yaş ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak etkili ve güvenli bir tedavi olduğu belirlenmiştir (50).

Mohammadi ve ark.'nın randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmasında, metilfenidat alan 7-12 yaş DEHB'li çocuklarda melatoninin (3-6 mg/gün) uyku gecikmesi ve genel uyku bozuklukları üzerinde olumlu etkisinin olduğu, DEHB belirtileri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (56). Weiss ve ark.'ı psikostimulan kullanan 27 DEHB'li çocukta kombinasyon tedavisinin (30 gün boyunca 5 mg/gün dozunda melatonin ve uyku hijyeni) uyku sorunları üzerinde olumlu etkileri olduğunu, insomnia şikayetinin plasebo kontrol grubuna kıyasla 16 dakika azaldığını bildirmiştir. Kombine uyku hijyeni ve melatonin müdahalesinin etki boyutunun 90 günlük tedaviden sonra 1,7 olduğu, uyku hijyeni veya tek başına melatonin için ise ortalama 0,6 olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, uyku sorununun azalmasının, DEHB semptomları üzerinde kanıtlanabilir bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (57).

Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, düşük doz melatoninin (1 mg/gün), psikostimulanlarla tedavi gören DEHB'li çocuk ve ergenlerde yeterli tolerabilite profiliyle total uyku süresinde anlamlı artış sağladığı bulunmuştur (53).

Van der Heijden ve ark.'ı (54) ve Mohammadi ve ark.'ı (56) melatonin takviyesinin DEHB'li çocukların davranışları üzerinde yararlı bir etkisi olmadığını bildirirken, Hoebert ve ark.'ı ise davranışlarda bir iyileşme de sağladığını bildirmiştir (49). Bu farklılıklar tedavi süresiyle ilişkili olabilir. Çünkü Hoebert ve ark.'ı, hastaların daha uzun süre (ortalama $3,66 \pm 0,12$ yıl) gözlemi ni gerçekleştirmiştir.

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda uyku bozukluklarının tedavisi için melatonin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, etkili dozaj konusunda ve farklı uyku sorunları kategorilerinde etkinliğe ilişkin kanıtlar eksiktir. Günümüzde pediatrik yaşlarda melatonin dozajına ilişkin özel bir kılavuz bulunmamaktadır. Ancak çocuklarda farklı çalışmalarda 0,5 ila 10 mg/gün arasında bir dozaj aralığı kullanılmıştır. Genellikle yatmadan 30-60 dakika önce 1-3 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, 3 ile 10 mg/gün arasında alınan daha yüksek melatonin dozlarının DEHB'de yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir (52). Melatoninin uygulama zamanlaması önemlidir. Çalışmalarda dozlamının zamanlaması yatmadan önce 20 dakika ile 2 saat arasında değişmiştir. Melatoninin kronobiyotik olarak mı (loş ışıkta melatoninin salınımı başlamasından 2-3 saat önce) yoksa uyku başlatıcısı olarak mı (yatmadan 30 dakika önce) uygulandığına bağlı olarak uygulama zamanı değişmektedir. Bruni ve ark.'ı tarafından yayınlanan bir fikir birliği belgesinde (Tablo 2'de belirtilmiştir), uykuyu başlatmak için yatmadan yaklaşık 30 dakika önce 1-5 mg/gün arasındaki dozlar uygulanabileceği, gecikmiş uyku fazı sendromu için istenen uyku zamanından 3-4 saat önce 0,2-0,5 mg/gün arasında uygulanabileceği önerilmiştir. Yaş veya kilo etkili dozla ilişkili değildir ve günde 10 mg/güne kadar doz ayarlamaları mümkündür (39,58).

Melatoninin, 1-10 mg/gün arasında değişen hızlı, sürekli ve uzamış salınımlı olmak üzere, oral tabletler, bu-run içi sprey, şurup, transdermal ve dil altı formülasyonları mevcuttur. Oral uygulamadan sonra melatonin hızla emilir ve 40-60 dakika sonra en yüksek plazma seviyeleri gözlenir. Bu düzeyler 1,5 saate kadar (doza bağlı olarak) devam ettikten sonra düşmeye başlar. Uzatılmış salınımlı melatoninin hızlı salınımlıya göre avantaj sağladığına dair kanıt yoktur. Ancak hızlı salınan melatoninin yarı ömrü kısa olduğundan (40 dakika), uyku başlangıcındaki insomnia için, uzatılmış salınımlı formların ise uykunun sürdürülmesi için (gece uyanmalarında) daha yararlı olduğu düşünülmektedir (39).

Tablo 2. Nörogelişimsel Bozukluğu Olan ve Sağlıklı Çocuklarda İnsomnia için Melatonin Reçetelenmesine İlişkin Öneriler

Kullanım için minimum yaş	Hiçbir çalışma melatoninin uygulanması için minimum yaşı bildirmemiştir. Bebeklerde nöron hasarlarını önlemek amacıyla yüksek dozlarda yan etki görülmeden kullanıldığı için, melatonin uygulamasının 6 aydan sonra oldukça güvenli olabileceği söylenebilir.
Çocuklarda uygulama zamanı	Kronobiyotik olarak kullanılıyorsa melatoninin gerçek uykuya başlama zamanından 3-4 saat önce uygulayın. Uykuyu başlatıcı olarak kullanılıyorsa 30 dakika önce uygulayın.
Dozaj	Kronobiyotik olarak kullanılıyorsa, yatmadan 3-4 saat önce hızlı salınan melatoninin 0,2-0,5 mg/gün gibi düşük bir dozla başlayın; Etki görülünceye kadar her hafta ihtiyaç halinde 0,2-0,5 mg artırın (maksimum 3 mg; ergenler: 5 mg). 1 hafta sonra yanıt alınmazsa: etki görülene kadar dozu her hafta 1 mg artırın. 1 mg etkili olduğunda: daha düşük dozu deneyin Maksimum doz: <40 kg: 3 mg/gün; >40 kg: 5 mg/gün Uyku başlatıcı olarak kullanılıyorsa, uykudan 30 dakika önce veya muayeneden (EEG, Uyarılmış potansiyeller veya MRI) önce 1-3 mg/gün ile başlayın. Özellikle nörogelişimsel bozukluklarda günde 10 mg/güne kadar doz ayarlamaları mümkündür.
Tedavi süresi	Tedavi süresi, nörogelişimsel bozukluklara bağlı olarak hastaya özel olarak ayarlanmalıdır ancak genel olarak 1 aydan az olmamalıdır. Normal bir uyku döngüsü oluştuktan sonra yılda bir kez 1 hafta boyunca (tercihen yaz aylarında) melatonin tedavisini durdurun.

(Bruni ve ark., 2015 'ten uyarlanmıştır).

Kronotip yaşam süresi boyunca değişiklik gösterdiğinden ve uzun süreli tedavi sırasında endojen sirkadiyen ritim değişebileceğinden, melatonin tedavisine belli aralıklarla ara verilmesi, uyku bozuklukları ve ilaç ihtiyacı açısından yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (yılda en az bir kez, örneğin yaz tatillerinde) (42,58).

Genetik olarak belirlenen veya bazı eşzamanlı ilaçların kullanımından kaynaklanan CYP1A2 aktivitesinin azalması, gündüz-gece zaman değişiminin kaybı ve etkinlik kaybıyla birlikte melatoninin metabolizmasını yavaşlatabilir (58). Sınırlı çalışmalar, karaciğerde sitokrom P450 enzimi CYP1A2'nin aktivitesinde azalmanın ve ekzojen melatoninin yavaş metabolizasyonunun tedaviye yanıt kaybından neredeyse tamamen sorumlu olduğunu göstermiştir. Melatoninine yanıt kaybı olan hastalarda, 3 haftaya kadar melatoninin temizlenmesi ve dozun önemli ölçüde azaltılması önerilmiştir (24).

Çocuk ve Ergenlerde Melatoninin Yan Etkileri

Melatoninin tedavisi yaygın olarak güvenli ve iyi tolere edilmekte olup literatürde yan etkiler nadiren bildirilmiştir. Yorgunluk, enürezis artışı, sabah uyuşukluğu, göz kızarıklığı, baş ağrısı ve baş dönmesi, mide-bağırsak sorunları (örn. mide bulantısı, gevşek dışkı), mood değişimleri gibi ciddi olmayan yan etkiler ve nadiren

uykuda kabus görme bildirilmiştir (42,52,53,58). Uzun süreli melatonin kullanımının çocuklarda pubertal gelişimde gecikmeye neden olabileceği yönünde endişeler olsa da (59), bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Örneklem büyüklüğünün küçük olduğu ve ergenlik gelişiminin zayıf ölçümlendiği çalışmalar ve az sayıda hayvan çalışmalarından elde edilen sınırlı ve tutarsız bulgular nedeniyle pubertede gecikme ile ilgili kesin bir sonuç bulunmamaktadır (60). Melatoninin ayrıca bazı immün modüle edici özelliklere sahip olduğu bilindiğinden, immün ve lenfoproliferatif bozuklukları olan çocuklarda ve immün baskılayıcı ilaç kullananlarda önerilmemektedir (61).

Melatonin tedavisinin kesilmesinin sıklıkla tekrarlayan uyku bozukluklarıyla ilişkili olduğu ve daha fazla takviyeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (49,55). Bir çalışmada ise melatonin hastalarında toleransın uzun süreli kullanım sonucunda da gelişmediği bulunmuştur (62).

Melatonin takviyesi ile ilgili 1 ila 4.6 yıl arası süren uzun süreli çalışmalarda çocuklarda melatonin tedavisinin güvenli olduğu bildirilmiştir (49,62,63). Her ne kadar melatoninin kısa vadede ve bazı uzun süreli çalışmalarda güvenli olduğu düşünülse de uzun vadede güvenliğini araştıran kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Melatonin takviyesinin doktor kontrolünde alınması uygundur.

SONUÇ

DEHB'li çocuk ve ergenlerde uyku sorunları sıklıkla eşlik etmektedir. Bu durum çocuğun DEHB belirtileri, bilişsel gelişimi, davranışları, fiziksel ve zihinsel sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olabileceğinin yanı sıra akran ve aile ilişkilerini de etkileyebilir. Bu nedenle uyku sorununun spesifik tanısının belirlenmesi, erken ve zamanında yönetimi, çocukların uzun vadeli ruhsal sağlık ve işlevselliklerinin optimize edilmesi, günlük işlevsellikteki eksikliklerin giderilmesi ve etkilenen çocuk ve ergenlerin psikiyatrik patolojisinin yetişkinliğe ilerlemesinin durdurulması, hem çocukların hem de ailelerin yaşam kaliteleri ve ruhsal sağlıkları için önem arz etmektedir. Tedavide ilk seçenek olarak uyku hijyeni, ebeveyn eğitimi ve davranışsal müdahaleleri içeren nonfarmakolojik müdahaleler yapılmalı, yeterli olmadığı durumlarda ise farmakolojik müdahaleler önerilmelidir. DEHB ile ilgili uyku problemlerinin farmakolojik tedavisine ilişkin yeterli bilimsel kanıt yoktur. Ancak melatonin tedavisi kısa süreli kullanım için etkili ve güvenli bulunmuştur. Melatoninün bazı uzun süreli çalışmalarda güvenli olduğu düşünülse de uzun vadeli güvenliğini araştıran kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Finansman Beyanı: Bu yazı finanse edilmedi.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Konsept: HA, SCA; Tasarım: HA, SCA; Sonuçların analizi ve yorumlanması: HA, SCA; Literatür taraması: HA, SCA; Yazan: HA, SCA; Eleştirel inceleme: HA, SCA.

KAYNAKLAR

- Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):48.
- American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association* Washington, DC; 2013.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-23.
- Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric genetics*. 2019;29(3):63-78.
- Arias-Mera C, Paillama-Raimán D, Lucero-González N, Leiva-Bianchi M, Avello-Sáez D. Relation between sleep disorders and attention deficit disorder with hyperactivity in children and adolescents: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*. 2023;137:104500.
- Gruber R, Wiebe S, Montecalvo L, Brunetti B, Amsel R, Carrier J. Impact of sleep restriction on neurobehavioral functioning of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2011;34(3):315-323.
- Bond L, McTiernan D, Connaughton M, Heron E, Coogan A, McGrath J. Sleep problems in children and adolescents in an attention deficit hyperactivity disorder service. *Irish Journal of Psychological Medicine*. 2023;1-9.
- Craig SG, Weiss MD, Hudec KL, Gibbins C. The functional impact of sleep disorders in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(4):499-508.
- Langberg JM, Molitor SJ, Oddo LE, Eadeh H-M, Dvorsky MR, Becker SP. Prevalence, patterns, and predictors of sleep problems and daytime sleepiness in young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(4):509-523.
- Raman S, Coogan AN. Closing the loop between circadian rhythms, sleep, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Handbook of behavioral neuroscience: Elsevier*; 2019. p.707-16.
- Martin CA, Papadopoulos N, Rinehart N, Sciberras E. Associations between child sleep problems and maternal mental health in children with ADHD. *Behavioral Sleep Medicine*. 2021;19(1):12-25.
- Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(4):336-342.
- Wajszilber D, Santiseban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nature and science of sleep*. 2018;453-480.
- Yürümez E, Kılıç BG. Relationship between sleep problems and quality of life in children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2016;20(1):34-40.
- Becker SP, Cusick CN, Sidol CA, Epstein JN, Tamm L. The impact of comorbid mental health symptoms and sex on sleep functioning in children with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27:353-365.
- Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. A prospective study of sleep problems in children with ADHD. *Sleep Medicine*. 2014;15(11):1354-61.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;48(9):894-908.
- Eyuboglu M, Eyuboglu D. Behavioural sleep problems in previously untreated children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28(1):19-24.
- Díaz-Román A, Hita-Yáñez E, Buela-Casal G. Sleep characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder: systematic review and meta-analyses. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(5):747-756.
- Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atri A, Reda F, De Gennaro L. Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of clinical medicine*. 2019;8(10):1737.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni M-C. Sleep and alertness in children with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000;41(6):803-12.
- Platon MR, Bueno AV, Sierra JE, Kales S. Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *International Journal of Neuroscience*. 1990;53(2-4):87-101.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Someren EJV, Boudewijn Gunning W. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiology international*. 2005;22(3):559-570.
- Ogundele MO, Yemula C. Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2022;11(3):239.

25. Owens J, Gruber R, Brown T, Corkum P, Cortese S, O'Brien L, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *Journal of attention disorders*. 2013;17(7):550-564.
26. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS drugs*. 2010;24:811-28.
27. Morash-Conway J, Gendron M, Corkum P. The role of sleep quality and quantity in moderating the effectiveness of medication in the treatment of children with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2017;9:31-38.
28. Robb AS, Findling RL, Childress AC, Berry SA, Belden HW, Wigal SB. Efficacy, safety, and tolerability of a novel methylphenidate extended-release oral suspension (MEROS) in ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(14):1180-1191.
29. Ricketts EJ, Sturm A, McMakin DL, McGuire JF, Tan PZ, Smalberg FB, et al. Changes in sleep problems across attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: findings from the multimodal treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2018;28(10):690-8.
30. Chin W-C, Huang Y-S, Chou Y-H, Wang C-H, Chen K-T, Hsu JF, et al. Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *biomedical journal*. 2018;41(6):356-63.
31. Faraone SV, Po MD, Komolova M, Cortese S. Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2019;80(3):19675.
32. Yoo JH, Sharma V, Kim J-W, McMakin DL, Hong S-B, Zalesky A, et al. Prediction of sleep side effects following methylphenidate treatment in ADHD youth. *NeuroImage: Clinical*. 2020;26:102030.
33. Mulraney M, Giallo R, Lycett K, Mensah F, Sciberras E. The bidirectional relationship between sleep problems and internalizing and externalizing problems in children with ADHD: a prospective cohort study. *Sleep medicine*. 2016;17:45-51.
34. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(1):84-98.
35. Arboledas GP, Insuga VS, Luque MJJ, Gomariz CF, Vicario IH, Rosello AL, et al. Insomnia in children and adolescents. A consensus document. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2017;86(3):165.e1-e11.
36. Ogundele MO, Yemula C, Ayyash HF. Clinical Assessment of Children and Young People with Sleep Problems and Co-Morbid Neurodevelopmental Disorders. 2023.
37. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(8):784-96.
38. Shatkin JP, Pando M. Diagnosis and treatment of common sleep disorders in adolescence. *Adolescent Psychiatry*. 2015;5(3):146-63.
39. Buckley AW, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(9):392-404.
40. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A, Esposito G, Cortese S, et al. Practitioner review: treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018;59(5):489-508.
41. Tsai M-H, Hsu J-F, Huang Y-S. Sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder: current status of knowledge and appropriate management. *Current psychiatry reports*. 2016;18:1-9.
42. Rolling J, Rabot J, Schroder CM. Melatonin Treatment for Pediatric Patients with Insomnia: Is There a Place for It? *Nature and Science of Sleep*. 2022:1927-1944.
43. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*. 2017;15(3):434-443.
44. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57:19.
45. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT1/MT2 receptor knockout mice and comparison with MT1 and MT2 receptor knockout mice. *Behavioural brain research*. 2013;243:231-238.
46. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*. 2023;15(1):518-533.
47. Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, et al. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC psychiatry*. 2020;20:1-14.
48. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(12):1155-1162.
49. Hoebert M, Van Der Heijden KB, Van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of pineal research*. 2009;47(1):1-7.
50. Masi G, Fantozzi P, Villafranca A, Tacchi A, Ricci F, Ruglioni L, et al. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019:663-667.
51. Larsson I, Aili K, Lönn M, Svedberg P, Nygren JM, Ivarsson A, et al. Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review. *Sleep Medicine*. 2022.
52. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and safety of melatonin treatment in children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—a review of the literature. *Brain sciences*. 2020;10(4):219.
53. Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Viejo-Boyano I, Chacín M, Bermúdez V, et al. Low Doses of Melatonin to Improve Sleep in Children with ADHD: An Open-Label Trial. *Children*. 2023;10(7):1121.
54. der Heijden KBV, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(2):233-241.
55. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, A Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *European Journal of Pediatrics*. 2003;162:554-555.

56. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iranian journal of psychiatry*. 2012;7(2):87.
57. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(5):512-519.
58. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology*. 2015;19(2):122-133.
59. Zwart TC, Smits MG, Egberts TC, Rademaker CM, Van Geijlswijk IM, editors. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare*; 2018: MDPI.
60. Bofo A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nature and science of sleep*. 2019:1-10.
61. Pelayo R, Yuen K. Pediatric sleep pharmacology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2012;21(4):861-883.
62. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *Journal of pineal research*. 2007;43(4):351-9.
63. Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology*. 2011;216:111-120.

Hidradenitis Süpürativa Tedavisinde Botulinum Toksin A Uygulaması

Botulinum Toxin A Application in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa

Fatma Bilgen BEKEREÇİOĞLU¹, Harun KARADUMAN², Mehmet BEKEREÇİOĞLU²

¹ Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Hidradenitis süpürativa (HS), apokrin bezlerin kronik, tekrarlayan, abse ve sinüslerin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır. Kesin etioloji bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, hormonal faktörler, obezite, diabetes mellitus, sigara kullanımı ve kötü hijyen öne çıkan nedenler arasındadır. HS'nin multiple tedavi seçeneği gerektirmesi ve önemli morbiditeye sebep olması nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Botulinum toksin tip A (BTXA) son zamanlarda HS'li hastalar için yeni bir tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır. Sunulan çalışmada, her iki gluteal bölgeden anüs çevresine uzanan, cerrahi ve immunsupresif tedavi seçenekleri uygulanıp nüks gözlenen ve BTXA ile başarılı şekilde tedavi edilen HS olgusu sunulmaktadır. 58 yaşında erkek hasta, her iki gluteal bölgede ağrılı akıntılı lezyonlar nedeniyle kliniğimize müracaat etmişti. Fizik muayenesinde her iki gluteal bölgeden anüse uzanan yaygın, ağrılı akıntılı HS ile uyumlu abse odakları tespit edildi. Hastanın şikayetlerinin 15 yıl önce başladığı, yaklaşık 8 yıl önce dış merkezde cerrahi tedavi uygulandığı, sonrasında nüks olması üzerine uzun süre antibiyotik ve immunsupresif ilaç tedavisi aldığı tespit edildi. Hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi üzerine yeni bir tedavi seçeneği olarak BTXA uygulanması planlandı. Her iki gluteal bölge ve anal bölgedeki lezyonların çevresine toplam 200 Ü BTXA uygulaması yapıldı. Hastanın 1. ay kontrolünde abse odaklarının belirgin gerilediği gözlemlendi. 3. ay kontrolünde tam remisyon gözlenmeyen alanlara 100 Ü BTXA uygulaması tekrar edildi. BTXA, bu komplike hastalıkta yeni ve umut verici bir tedavi seçeneğini olabilir. Uygun doz, uygulama sıklığı ve HS tedavisindeki rolünü anlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Apokrin ter bezi, Botulinum toksin tip A, Hidradenitis süpürativa

Abstract

Objective: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory disease of the apocrine glands accompanied by abscesses and sinuses. Although the exact etiology is unknown, genetic predisposition, hormonal factors, obesity, diabetes mellitus, smoking, and poor hygiene are prominent causes. HS is difficult to treat because it requires multiple treatment options and causes significant morbidity. Botulinum toxin type A (BTXA) has recently been identified as a new treatment option for patients with HS. In the present study, we present a case of HS extending from both gluteal regions to the periphery of the anus, with recurrence observed after surgical and immunosuppressive treatment options were applied and which was successfully treated with BTXA. A 58-year-old male patient was admitted to our clinic due to painful discharge lesions in both gluteal regions. On physical examination, abscess foci compatible with HS with widespread, painful discharge extending from both gluteal regions to the anus were detected. It was determined that the patient's complaints started 15 years ago, that he received surgical treatment at an external center approximately eight years ago, and that he subsequently received antibiotic and immunosuppressive drug treatment for a long time due to recurrence. Since the patient did not accept surgical treatment, BTXA was planned to be applied as a new treatment option. 200 U of BTXA was used around the lesions in both gluteal and anal regions. At the patient's 1st month follow-up, a significant regression of the abscess foci was observed. At the 3rd month follow-up, 100 U BTXA application was repeated to areas where complete remission was not observed. BTXA may be a new and promising treatment option for this complicated disease. More research is needed to understand the appropriate dose, frequency of administration, and role in the treatment of HS.

Keywords: Apocrine sweat gland, Botulinum toxin type A, Hidradenitis suppurativa

Yazışma Adresi: Harun KARADUMAN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 506 500 1080 **e-mail:** harunkaraduman@ksu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-2127-3441, 0000-0003-2696-7255, 0000-0002-2422-7272

Geliş tarihi: 07.08.2023

Kabul tarihi: 24.10.2023

DOI: 10.17517/ksutfd.1338742

GİRİŞ

Hidradenitis süpürativa (HS), apokrin bezlerin kronik, tekrarlayan, abse ve sinüslerin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıdır. Kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, hormonal faktörler, obezite, diabetes mellitus, sigara kullanımı ve kötü hijyen öne çıkan nedenler arasındadır (1).

Etiyolojide hangi faktör olursa olsun, hastalığın temel mekanizması foliküler epitelin hiperkeratozisine bağlı keratin tıkaçlarla apokrin bez duktuslarının tıkanması apokrin ter bezlerinin süperenfeksiyonu ve enfekte bezlerin rüptürü sonucu enfeksiyonun subkutan plana yayılması ile ortaya çıkmaktadır (1,2).

HS'nin multiple tedavi seçeneği gerektirmesi ve önemli morbiditeye sebep olması nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Botulinum toksin tip A (BTXA) son zamanlarda HS'li hastalar için yeni bir tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır (2).

Çalışmada, her iki gluteal bölgeden anüs çevresine uzanan, cerrahi ve immunsupresif tedavi seçenekleri uygulanıp nüks gözlenen ve BTXA ile başarılı şekilde tedavi edilen ve yayın için onamı alınan HS olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

58 yaşında erkek hasta, her iki gluteal bölgede ağrılı akıntılı lezyonlar nedeniyle kliniğimize müracaat etmişti. Fizik muayenesinde her iki gluteal bölgeden anüse uzanan yaygın, ağrılı akıntılı HS ile uyumlu abse odakları tespit edildi (**Resim 1**). Hastanın şikayetlerinin 15 yıl önce başladığı, yaklaşık 8 yıl önce dış merkezde cerrahi tedavi uygulandığı, sonrasında nüks olması üzerine uzun süre antibiyotik ve immunsupresif ilaç tedavisi aldığı tespit edildi. Hidradenitis Süpürativa Şiddet Değerlendirmesi (SAHS 2018)'e göre toplam 6 puan ve orta şiddettedir. Hastanın diğer fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarında patoloji tespit edilmedi.



Resim 1. Lezyonların uygulama öncesi görünümü

Hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi üzerine yeni bir tedavi seçeneği olarak BTXA uygulanması planlandı. Her iki gluteal bölge ve anal bölgedeki lezyonlar çevresine toplam 200 Ü BTXA (Botox, Allergan, USA) uygulaması yapıldı. Hastanın 1. ay kontrolünde abse odaklarının belirgin gerilediği gözlemlendi. 3. ay kontrolünde tam remisyona gözlenmeyen alanlara 100 Ü BTX uygulaması tekrar edildi. 6. ay kontrolünde lezyonların remisyona uğradığı ve tama yakın gerilemiş olduğu gözlemlendi (**Resim 2**). Hastanın uzun dönem sonuçları için kliniğimizde takipleri devam etmektedir ve lezyonlarda herhangi bir nüks görülmemiştir.

TARTIŞMA

Hidradenitis süpürativa, apokrin bez duktusunun keratin tıkaçıyla tıkanması sonucu duktal dilatasyon ve glandüler komponentte staz gelişimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bunu sekonder enfeksiyon gelişimini takiben aktif folikülit oluşumu ve daha sonra da bezlerin rüptürü ile enfeksiyonun cilt altı yağlı dokuda yayılımı izler (1,3).

Hafif ve orta derece HS olgularında antibiyoterapi yeterli olabilirken, orta ve şiddetli olgularda siklosporin ve infliximab gibi immunsupresif tedaviler tercih edilebilmektedir. İleri evre ya da medikal tedaviye cevap vermeyen HS olgularında geniş cerrahi eksizyon tedavi seçeneğidir (3).

Botulinum toksin, postgangliyonik kolinerjik sinapslarda asetilkolinin salınımını inhibe ederek, apokrin ter bezlerinin sempatik aktivasyonunu azaltır. HS'de apokrin bezin aktivitesindeki azalmanın ise foliküler rüptür ve inflamasyon eğilimini sınırladığı öne sürülmüştür (4,5). BTXA, bu komplike hastalıkta yeni ve umut verici bir tedavi seçeneği olabilir. Uygun doz, uygulama sıklığı ve HS tedavisindeki rolünü anlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir.



Resim 2. Lezyonların 6. ay kontrolündeki görünümü

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar arasında önyargı veya çıkar çatışmasına yol açabilecek (finansal, danışman ve kurumsal dahil olmak üzere) mevcut veya potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır. Yazar Katkı Oranı: Yazarlar makaleye eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Jemec GB. Clinical practice: Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366:158-64.
2. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1575-6.
3. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2012;148:439-46.
4. Reilly DJ, Munasinghe CP, Nizzero DE, Morsi AW. Botulinum toxin A for the management of hidradenitis suppurativa. *Plast Surg Case Studies* 2015;1(1):3-4.
5. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: A real-life clinical data. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1145152.

Türkiye’de *Candida auris* Kandidemisi: Anadolu’da İlk Olgu

Candida auris Candidemia in Türkiye: First Case in Anatolia

Filiz ORAK¹, Damla GÜLDEREN², Yavuz ORAK³, Hafize ÖKSÜZ³

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

İlk kez 2009 yılında tanımlanan *Candida auris*, çeşitli ülkelerde salgınlara neden olmasından dolayı önem kazanmış yeni bir patojendir. Enfeksiyona bağlı tedavi zorlukları, yüksek ölüm oranları ve direnç özellikleri nedeni ile dünyanın en korkulan 10 mantarı arasında yerini almıştır. Bugüne kadar ülkemizde bildirilen tüm olgular İstanbul ve İzmir’den bildirilmiş olup, olgumuz Anadolu’da tespit edilen ilk *C. auris* fungemi olgusudur. Bu çalışmada *C. auris*’e bağlı bir kandidemi olgusu ve *C. auris*’in neden olduğu enfeksiyonlar, risk faktörleri, tanımlama yöntemleri ve tedavi seçeneklerindeki sınırlamalar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida auris*, antifungal duyarlılık testi, DNA dizi analizi

Abstract

Candida auris, first identified in 2009, is a new pathogen that has gained importance due to causing epidemics in various countries. It has taken place among the 10 most feared fungi in the world due to infection-related treatment difficulties, high mortality rates, and resistance properties. In our country, all cases have been reported from Istanbul and Izmir, and our case is the first *C. auris* fungemia case detected in Anatolia. In this study, a case of candidemia due to *C. auris* and infections caused by *C. auris*, risk factors, identification methods, and limitations in treatment options are discussed.

Keywords: *Candida auris*, antifungal susceptibility test, DNA sequence analysis

Yazışma Adresi: Damla GÜLDEREN, Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 5317902333 **e-mail:** damla.gulderen@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5153-7391, 0000-0002-6645-9266, 0000-0002-8356-6223, 0000-0001-5963-6861

Geliş tarihi: 12.3.2024

Kabul tarihi: 19.6.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1451439

GİRİŞ

C. auris ilk defa 2009 yılında Japon bir hastanın dış kulak yolu kültüründen izole edilerek tanımlanmıştır. İzole edildiği bölgeye göre bu ajana *C. auris* adı verilmiştir (1). Hayvan veya çevresel rezervuarı henüz bilinmemektedir (2). Biyofilm oluşumu, aderans, proteinaz ve fosfolipaz enzimleri gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir ve neden olduğu enfeksiyonlar yüksek mortalite ile sonuçlanabilmektedir (3). *C. auris* enfeksiyonlarının kliniği ve risk faktörleri diğer *Candida* türleri ile benzerlik göstermektedir. Etken kandidemi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik enfeksiyonları, cerrahi yaralar dahil olmak üzere deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (2). *C. auris*, otomatize tanımlama sistemleri gibi fenotipik yöntemlerin kullanıldığı rutin laboratuvarlarda sıklıkla yanlış tanımlanmaktadır (4). Bu nedenle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Flukonazol ve amfoterisin B gibi antifungaller için genellikle yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gösterir (5,6) Ayrıca *C. auris*'in hastane ortamında uzun süre hayatta kalabilmesi ve standart dezenfeksiyon prosedürlerine dirençli olması, onu korkulan on fungal patojenden biri haline getirmektedir (3,6).

OLGU SUNUMU

Bilinen ek hastalığı olmayan 23 yaşında erkek hasta, 22.04.2022 tarihinde araç içi trafik kazası sonrası C4-C5 vertebra deplase fraktürü nedeniyle iki kez dış merkezde ameliyat olmuş ve yaklaşık 3 ay boyunca yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmiştir. Dış merkezde takibi sırasında ailesinin isteği üzerine 20.07.2022 tarihinde hastanemize sevk edilerek Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'ne yatırıldı. Genel durumu kötü, bilinci açık, oryantasyon- kooperasyonu kısmi, hipotansif ve tetraplejik olan hasta, trakeostomi kanülü ile mekanik ventilatörde basınç kontrollü, mekanik ventilasyon modunda takip edilmeye başlandı. Yaşamal destek gereksinimi bulunan hastaya invazif hemodinamik monitörizasyon uygulandı. Üriner kateter ve sağ juguler vene kateter takıldı.

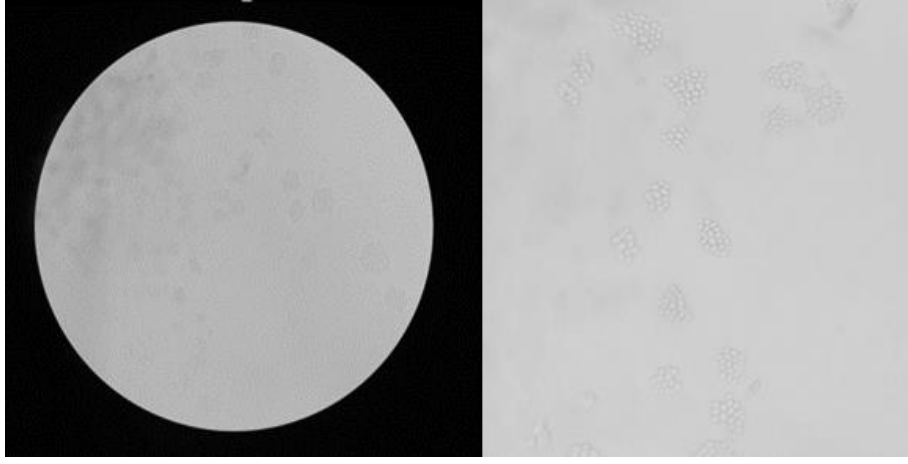
Hastanın yatışından sonra farklı zamanlarda alınan solunum örneği kültürlerinde karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* tespit edildi. Ayrıca yara yeri sürüntü örneklerinde çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* tanımlanırken, kan kültürlerinden ise *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Candida glabrata* izole edildi. Buna göre hastaya farklı zaman aralıklarında seftazidim-avibaktam, meropenem, amikasin, polimiksin E, vankomisin ve mikafungin uygulandı. Hastanın yatışının 78. gününde alınan kan kültürlerinde *C. auris*

üremesi saptandı. Hastaya başlangıçta 1 x 70 mg yükleme dozunun ardından 1 x 50 mg kaspofungin verildi. Kaspofungin tedavisi sırasında gūnaşırı alınan kan kültürlerinde *C. auris* üremeye devam etmesi üzerine antifungal tedavi 10. günün sonunda kesildi ve antifungal duyarlılık test sonucuna göre hastaya 1 x 100 mg mikafungin başlandı. Mikafungin tedavisinin altıncı gününde hastanın kültürlerinde üreme olmaması sonucu antifungal tedaviye iki hafta daha devam edildi. Tedavinin 20. gününde tam iyileşme ile antifungal tedavi kesildi. Yoğun bakım ünitesinde standart izolasyon önlemlerine uygun olarak takip edilen hastanın, başvurduğu tarihten bu yana diğer kültürlerde *C. auris* üremesine rastlanmadı. Bu süreçte *C. auris* enfeksiyonu tek bir olgu ile sınırlı kaldı. Yaşam desteği gerektiren hastanın yoğun bakımda takip ve tedavisi devam ederken, yatışının 147. gününde (13.12.2022) solunum yetmezliği nedeniyle kardiyak arrest meydana geldi ve hasta, kardiyopulmoner resüsitasyona rağmen hayatını kaybetti.

Hasta örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek, %5 koyun kanlı agar (BD, ABD), eozin metilen blue agar (BD, ABD) ve Sabouraud's dextrose agar (SDA) (BD, ABD)'a ekilerek 37°C ve 42°C'de inkübe edildi. SDA'da üreyen maya kolonileri, morfolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla mısır unu agarına (HiMedia, Hindistan) ekildi ve blastokonidyum, klamidiaspor ve hif oluşumu açısından mikroskop altında incelendi. Mikroskopik incelemede gruplar halinde oval formda tomurcuklanmış maya hücreleri gözlenirken, hif oluşumu saptanmadı (**Şekil 1**). Mayanın hem 37°C hem de 42°C'de ürettiği gözlemlendi.

Maya kolonilerini tanımlamak için BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı ve %99 güven değeri ile 'Candida haemulonii/ auris' olarak tanımlandı. Sonucu doğrulamak için DNA dizi analizi yapıldı. Bunun için ITS1 ve ITS4 bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çoğaltıldı. Nükleotid dizileri, PCR primerleri ve BigD-ye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Macrogen, Amsterdam, Hollanda) kullanılarak Sanger yöntemi (Applied Biosystems, Foster City, ABD) ile analiz edildi. Konsensüs dizisini oluşturmak için BioEdit yazılımında CAP contig montaj algoritması kullanıldı. Nükleotid dizisi, NCBI'de BLAST yöntemi kullanılarak gen bankasındaki dizilerle karşılaştırıldı ve %99,46 benzerlik oranıyla "*Candida auris*" olduğu tanımlandı. İzole edilen nükleotid dizisi OP967937.1 erişim numarasıyla GenBank veri tabanına kayıt edildi. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/OP967937.1>).

Antifungal duyarlılık testi; amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin ve flusitozin için sıvı mikrodilüsyon yöntemi (Mikronaut-Am Antifungal Agents



Şekil 1. Mısır unu agarda *C. auris*'in mikroskopik görünümü

MIC, Bruker Daltonics, GmbH & Co. KG, Almanya) kullanılarak belirlendi. MİK değerleri amfoterisin B için 0,25 µg/ml; flukonazol için 64 µg/ml; vorikonazol için 4 µg/ml; posakonazol için 2 µg/ml; itrakonazol için 4 µg/ml; anidulafungin için 0,06 µg/ml; kaspofungin için 8 µg/ml; mikafungin için 0,03 µg/ml ve flusitozin için 0,25 µg/ml olarak belirlendi ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin belirlediği geçici sınır değerlerine göre yorumlandı (7) (Tablo 1).

TARTIŞMA

C. auris son on yılda hastalık etkeni olarak önem kazanmış ve birçok ülkede hastane salgınlarına neden olmuştur (8, 9). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk salgın, 2012-2013 yılları arasında, bir tıp merkezinde takip edilen 18 hastada *C. auris*'e bağlı kandidemi olarak tanımlanmıştır (8). Schelenz ve ark. Londra'da *C. auris*'in neden olduğu 50 hastayı kapsayan ilk salgını bildirmiştir (9). Ülkemizde ise *C. auris*'e bağlı ilk kandidemi olgusu Mart 2021'de İstanbul'da tanımlanmıştır (10). Yine Kömeç ve ark. İstanbul'dan üç olgu tanımlarken, Bölükbaşı

ve ark. COVID-19 pozitif bir hastadan *C. auris* izole ettiklerini bildirmişlerdir (11, 12).

Literatüre göre İstanbul dışında ilk *C. auris* olgusu Mart 2023'te İzmir'den bildirilmiştir (13). Ülkemizde şu ana kadar bildirilen olgular İstanbul ve İzmir'de tespit edilmiş olup henüz herhangi bir salgın saptanmamıştır.

C. auris'in neden olduğu enfeksiyonlar genellikle kan dolaşımı, cerrahi yara ve kulak enfeksiyonlarıdır. Ayrıca *C. auris* ile ilişkili miyokardit, menenjit ve kemik enfeksiyonları da tanımlanmıştır (2). Morales-López ve ark. 2016 yılında *C. auris* ile enfekte olan 17 hastanın 13'ünde (%76,49) kandidemi geliştiğini, kalan hastaların 4'ünde (%23,6) etkenin periton sıvısı, beyin omurilik sıvısı, kemik ve idrar kültürlerinden izole edildiğini bildirmişlerdir (14). Chowdhury ve ark.'nın çalışmasına göre, Hindistan'da bir hastanede takip edilen *C. auris* ile enfekte 12 hastadan yedisinde kandidemi geliştiği saptanmıştır (15). Bizim olgumuzda kandidemi sadece bir hasta ile sınırlı kaldı ve diğer kültürlerden *C. auris* izole edilmedi.

Tablo 1. *C. auris* izolatında antifungaller için belirlenen MİK değerleri (µg/ml)

Antifungal türü	MİK Değerleri (µg/ml)
Amfoterisin B	0,25
Flukonazol	64*
Vorikonazol	4*
Posakonazol	2*
İtrakonazol	4*
Anidulafungin	0,06
Kaspofungin	8*
Mikafungin	0,03

* MİK değerleri CDC tarafından belirlenen geçici sınır değerlerinden yüksek

C. auris enfeksiyonu için YBÜ'nde uzun süreli yatış öyküsü, geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı, antifungal ilaç kullanımı, altta yatan solunum yolu hastalığı, vasküler cerrahi, santral venöz kateter, üriner kateter varlığı risk faktörleri olarak bildirilmektedir (16). Calvo ve ark.'nın çalışmalarında *C. auris* kandidemisi gelişen 18 hastanın tamamında risk faktörlerinin (antimikrobiyal ilaç kullanımı, venöz kateter ve damar cerrahisi öyküsü) var olduğu bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda da uzun süreli YBÜ'nde kalma öyküsü, mekanik ventilatör, idrar ve santral venöz kateteri, geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ilaç kullanımı gibi risk faktörleri bulunmakta idi.

C. auris, API 20C AUX, VITEK-2 YST, BD Phoenix ve MicroScan gibi biyokimyasal analize dayalı testler ile yanlış tanımlanmaktadır. Genellikle *Candida haemulonii*, *Candida duobushaemulonii*, *Candida catenulata*, *Candida famata*, *Candida sake* veya tanımlanamayan olarak belirlenmektedir (17). Doğru tanımlama moleküler yöntemler veya MALDI TOF (Matriks destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon) sistemi ile yapılmaktadır (5). Kim ve ark.'nın çalışmalarında 15 *Candida* izolatını, API 20C sistem ile Rhodotorula glutinis ve VITEK 2 YST yeast card sistemi ile *C. haemulonii* olarak tanımlamışlar ve moleküler yöntem kullanarak bu izolatların aslında *C. auris* olduğunu göstermişlerdir (18). Bölükbaşı ve ark. da API ID 32C ile *Sacchromyces kluyveri* ve *Candida sake* olarak tanımladıkları izolatları MALDI TOF MS yöntemi ile *C. auris* olarak bildirmişler (12). Bu olguda ise BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi ile 'Candida haemulonii/auris' olarak tanımlanan izolatın daha sonra DNA dizi analizi ile *C. auris* ile %99,49 uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Çoğu laboratuvarında MALDI-TOF ve DNA dizi analizi olanaklarının bulunmaması etkenin yanlış tanımlanmasına neden olmakta, bu durum uygun ilaç rejiminin seçilmesini ve etkene karşı enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını engellemektedir.

C. auris enfeksiyonlarında belirlenen yüksek mortalite oranları, etkenin yaygın olarak kullanılan birçok antifungal ajana dirençli olmasına bağlanmaktadır. Literatürde *C. auris* izolatlarının flukonazole (%60-90) büyük oranda, amfoterisin B (%10-30) ve ekinokandinlere (%0-5) ise değişen oranlarda dirençli olduğu belirtilmektedir (6). Yeni türe özgü antifungal MİK değerleri henüz belirlenmemiş olup, CDC geçici sınır değerlerini flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, amfoterisin B ve kaspofungin için ≥ 2 , mikafungin ve anidulafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ olarak önermektedir (7).

Chow ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 296 izolatın %80'inin flukonazole, %23'ünün amfoterisin B'ye ve %7'sinin mikafungine dirençli olduğu belirlen-

miştir. Antifungal duyarlılık testleri, flukonazol ve mikafungin için mikrodilüsyon yöntemi ile, amfoterisin B için ise gradiyent difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuçlar CLSI M27-S4'ye göre yorumlanarak; flukonazol için $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, mikafungin için $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ve amfoterisin B için $> 1 \mu\text{g/ml}$ olarak değerlendirilmiştir (19). Adams ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 51 *C. auris* izolatının 50'si (%98) flukonazole, 15'i (%29) amfoterisin B'ye dirençli olarak değerlendirilirken, ekinokandinler için direnç bildirilmemiştir (20). Bizim çalışmamızda ise *C. auris* izolatının flukonazol (MIC:64 $\mu\text{g/ml}$) ve kaspofungine (MIC:8 $\mu\text{g/ml}$) dirençli olduğu; amfoterisin B (MİK: 0,25 $\mu\text{g/ml}$), anidulafungin (MİK: 0,06 $\mu\text{g/ml}$) ve mikafungine (MİK: 0,03 $\mu\text{g/ml}$) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hastanın kaspofungin tedavisine yanıt vermemesi nedeni ile bir diğer ekinokandin olan mikafungin tercih edildi.

Sonuç olarak yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere tüm yataklı kliniklerde yatan hastalarda türü belirlenemeyen ilaca dirençli invazif *Candida* enfeksiyonlarında *C. auris*'in etken olabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik ve Hasta Onamı: Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 27.12.2022, Karar No: 13/39). Olgu için hasta yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. Nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* 2009;53:41-44.
2. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31 (1):10-1128.
3. Ayhancı T, Altındış M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2020;77(1):123-136.
4. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(2):306-311.
5. Alp Ş, Akdağlı SA. *Candida auris* ve antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):99-112.
6. Hyde KD, Al-Hatmi A, Andersen B, Boekhout T, Buzina W, Dawson TL, et al. The world's ten most feared fungi. *Fungal Divers.* 2018;93(1):161-194.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>
8. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016;73(4):369-374.

9. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5(1):1-7.
10. Kurt AF, Kuskucu MA, Balkan II, Baris A, Yazgan Z, Öz AS, et al. *Candida auris* Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(2):228-230.
11. Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan bildirilen üç *Candida auris* olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(3):452-460.
12. Bölükbaşı Y, Orhun G, Kuşkucu MA, Çağatay A, Önel M, Öngen B, et al. Türkiye'de ilk COVID-19 pozitif *Candida auris* fungemi olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(4):648-655.
13. Kulaklı K, Arslan N, Gürsan O, Özkütük, A. İzmir'den ilk *Candida auris* izolasyonu: Amputasyon ile sonuçlanan polimikrobiyal diyabetik ayak enfeksiyonu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(1):47-54.
14. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):162-164.
15. Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):919-926.
16. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1794-1801.
17. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):638-640.
18. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):57-61.
19. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *MBio*. 2020;11(2):10-1128.
20. Adams E, Quinn M, Tsay S, Poirot E, Chaturvedi S, Southwick K, et al. *Candida auris* in healthcare facilities. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1816-1824.