

# NKMMJ

## NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 11

Sayı/Issue: 3

Eylül/September 2023

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

### ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

#### Türkçe Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği

Büşra ALTIN, Songül AKSOY; Ankara, Türkiye

#### Bipolar Bozuklukta Vesayet

Filiz KULACAOĞLU, Filiz İZCİ, Metin ASLAN, Hilal KOLSUZ, SümeYYe ÇALLI, Yağmur SEVER FIDAN; İstanbul, Türkiye

#### Puerarinin Metotreksata Karşı Hepatoprotektif Etkisi

Melek AKINCI, Çağatay OLTULU, Elvan BAKAR, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT; Edirne, İstanbul, Türkiye

#### Ürodinami Çalışması Sonuçları: Nörojenik Mesane Etiyolojisi

Çağrı DOĞAN, Murat AKGÜL, Cenk Murat YAZICI, Arzu MALAK, Enes ALTIN, Serkan ŞERAMET, Hulusi Sıtkı DAYISOYLU, Erdem Can TOPKAÇ; Tekirdağ, Türkiye

#### Başparmak Distal Ampütasyonlarının Flep ile Rekonstrüksiyonu

Necmi CAM, Muharrem KANAR, Ömer Faruk KÜMBÜLOĞLU, Hacı Mustafa ÖZDEMİR; İstanbul, Türkiye

#### Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Retrospektif İncelenmesi

Hülya ALBAYRAK, Onur RAİMOĞLU; Tekirdağ, Türkiye

#### Yaşlılarda Mortalite

Pınar TOSUN TAŞAR, Sevnaz ŞAHİN, Ömer KARASHAHİN, Mevlüt ÜNEŞ, Zehra KOSUVA ÖZTÜRK, Fisun ŞENUZUN AYKAR; Erzurum, İzmir, Türkiye

#### Akciğer Kanseri ve Karboplatin Paklitaksel Tedavisi

Serdar ATA, Ahmet Ziya BAYHAN, Oğuzhan KESEN, Burcu ARSLAN BENLİ, Tolga KÖŞECİ, Hakan DEMİR, Timuçin ÇİL, Berna BOZKURT DUMAN; Adana, Türkiye

#### Migrenli Hastalarda Sistemik İmmün-enflamasyon İndeksi

Duygu ARSLAN MEHDIYEV, Zeynep ÖZÖZEN AYAS, Gülgün UNCU; Eskişehir, Türkiye

#### DAĞGEZ ve YENER. Servikal Lezyonlarda Dopplerin Rolü

Mine DAĞGEZ, Cem YENER; Tekirdağ, Türkiye

#### 3D Printer ile Kaburga Üretimi

Nezih Onur ERMERAK, Mustafa YÜKSEL, Barış YÜKSEL, Tunç LAÇIN, İpek ERBARUT SEVEN, Berna KARAKOYUN; İstanbul, Türkiye; New York, ABD

#### YBÜ'de PDT için USG

Onur BARAN, Ayhan ŞAHİN, Makbule Cavidan ARAR; Tekirdağ, Türkiye

#### Galangin Hepatoprotektif Etkileri

Melek AKINCI, Çağatay OLTULU, Elvan BAKAR, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT; Edirne, İstanbul, Turkey

#### Humerus Cisim Kırıkları

Mehmet ALBAYRAK, Fatih UĞUR; Tekirdağ, Kastamonu, Türkiye

#### Midriyatiklerin Yan Etkileri Azaltılabilir mi?

Özlem ŞAHİN, Özmert M.A. ÖZDEMİR, Ebru Nevin ÇETİN, Kazım KÜÇÜKTAŞCI, Hacer ERGİN; İstanbul, Denizli, Türkiye

#### Türk Erişkin Nöroloji Uzmanlarında Tükenmişlik

Hasan Armağan UYSAL, Ahmet Onur KESKİN, Halil GÜLLÜOĞLU, Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA; İzmir, Adana, Ankara, Türkiye

#### Renal İ/R Hasarı Üzerine Avanafilin Etkisi

Tuğba Nurcan YÜKSEL, Zekai HALICI, Cihangir KAYA, Ayşe BOZKURT, Taha TAVACI, Maide Sena ÇİVELEK, Bengül ÖZDEMİR; Tekirdağ, Erzurum, İstanbul, Van, Sakarya, Kars, Türkiye

#### İntihar Girişimi ve Majör Depresif Bozukluk

Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, Mehmet Akif AKINCI, Abdullah BOZKURT, Halime DAĞCI; Erzurum, Türkiye



## EDİTÖRLER KURULU

### Dergi Sahibi

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adına;

**Prof. Dr. Erdoğan GÜLTEKİN**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı,  
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: egultekin@nku.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8017-3854

### Baş Editör

**Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 56 32

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5630-3399

### Editör

**Doç. Dr. Erdoğan Selçuk ŞEBER**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji  
Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: nkmj@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 50 00

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9081-2405

### Editör Yardımcıları

**Prof. Dr. Cenk Murat YAZICI**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: cyazici@nku.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6140-5181

**Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim  
Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: dr.asog@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5649-6699

**Doç. Dr. Saliha BAYKAL**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen  
Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: salihabaykal35@hotmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3398-6876

**Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim  
Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: topcubirol@gmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0771-2505

**Doç. Dr. Aysin NALBANTOĞLU**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aysindr@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5757-4051

**Doç. Dr. Meltem ÖZNUR**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,  
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: meloznur@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6396-3168

**Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aagundogdu@nku.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6898-0469

**Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aysahin@nku.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3539-2353

**Dr. Öğr. Üyesi Nergiz BAYRAKCI**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: nbayrakci@nku.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5923-953X

**Doç. Dr. Burak GÜNAYDIN**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve  
Travmatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

docburak@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1199-6320

**Dr. Öğr. Üyesi Sami AÇAR**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim  
Dalı, Tekirdağ, Türkiye

sacar@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-4096-3963

**Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-mail: gelbuken@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0920-6895

## DANIŞMA KURULU

### ULUSAL DANIŞMA KURULU

**Dr. Öğr. Üyesi Tamer TUNÇKALE**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: ttunckale@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Özcan GÜR**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: ogur@nku.edu.tr

**Doç. Dr. Fatin Rüştü POLAT**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: frpolat@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Cenk Murat YAZICI**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: cyazici@nku.edu.tr

**Doç. Dr. Mehmetbaki ŞENTÜRK**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: mbsenturk@nku.edu.tr

**Prof. Dr. İlknur ERDEM**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: ierdem@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Nilda TURGUT**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: nturgut@nku.edu.tr

**Doç. Dr. Gamze VAROL**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: gsaracoglu@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Savaş GÜZEL**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: sguzel@nku.edu.tr

**Doç. Dr. Bahadır BATAR**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: bbatar@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: sgurdal@nku.edu.tr

**Doç. Dr. Meltem ÖZNUR**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
E-posta: moznur@nku.edu.tr

**Prof. Dr. Koray Zeynel KARABEKİROĞLU**

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
E-posta: korayk@omu.edu.tr

**Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
E-posta: gkkaradeniz@yahoo.com

**Prof. Dr. Ali İlker FİLİZ**

Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: aliikerfiliz@yahoo.com

**Doç. Dr. Zeliha TÜLEK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa; Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: ztulek@istanbul.edu.tr

**Doç. Dr. Abdullah Erkan ORHAN**

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye  
E-posta: eorhan@yahoo.com

**Prof. Dr. Sema BASAT**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: sema.basat@sbu.edu.tr

**Prof. Dr. Korhan ERKANLI**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: kerkanli@gmail.com

**Doç. Dr. Ebru İtir ZEMHERİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: itirebru.zemheri@sbu.edu.tr

**Prof. Dr. Eyüp Burak SANCAK**

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye  
E-posta: eyupburaksancak@comu.edu.tr

**Doç. Dr. Önder ÇINAR**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
E-posta: drondercinar@gmail.com

**Dr. Öğr. Üyesi Duygu SİDDİKOĞLU**

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye  
E-posta: duygu.sddk@gmail.com

**Dr. Öğr. Üyesi Cem BAŞATAÇ**

Grup Florence Nightingale Hastaneleri, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: cembasatac@gmail.com



## DANIŞMA KURULU

**Doç. Dr. Hasan Hüseyin TAVUKÇU**

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: hhtavukcu@yahoo.com

**Prof. Dr. Başar BİLGİÇ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: bbilgic@istanbul.edu.tr

**Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
E-posta: filizkoc@cu.edu.tr

**Prof. Dr. Babürhan GÜLDİKEN**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye  
E-posta: baburhanguldiken@trakya.edu.tr

**Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye  
E-posta: mualuclu@gmail.com

**Prof. Dr. Ali AKYOL**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
E-posta: aakyol@adu.edu.tr

**Prof. Dr. Azize Esra GÜRİSOY**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: aegursoy@bezmialem.edu.tr

**Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
E-posta: gulnurt@ogu.edu.tr

**Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
E-posta: gultekin@erciyes.edu.tr

**Doç. Dr. Gencer GENÇ**

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: gencer.genc@sbu.edu.tr

**Doç. Dr. Murat ALEMDAR**

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye  
E-posta: dr.alemdar@gmail.com

### ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

**Gülçin TEZCAN, PhD, M.D.**

Kazan Federal Üniversitesi, Temel Tıp ve Biyoloji Kurumu, Kazan, Rusya  
E-posta: gulcintezcan@gmail.com

**Alvaro RUIBAL, M.D.**

Santiago de Compostela Üniversitesi, Moleküler Görüntüleme ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Santiago de Compostela, İspanya  
E-posta: alvaro.ruibal.morell@sergas.es

**Marco Angelo BURGIO, M.D.**

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Onkoloji Anabilim Dalı, Meldola, İtalya  
E-posta: marco.burgio@irst.emr.it

**Mohd Ashraf GANIE, M.D.**

All India Tıp Bilimleri Enstitüsü, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, New Delhi, Hindistan  
E-posta: shariq.masoodi@skims.ac.in

**Raiz Ahmad MISGAR, M.D.**

Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Kashmir, Hindistan  
E-posta: drreyaz07@rediffmail.com

**Prof. Dr. Stefan Miladinov KOVACHEV, PhD, DSc,**

Askeri Tıp Akademisi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Onkolojik Jinekoloji ve Onkolojik Jinekoloji Anabilim Dalı, Sofya, Bulgaristan  
E-posta: stkovachev@abv.b

**Dr. Ufuk ERGİNOĞLU**

Araştırma Görevlisi, Nörolojik Cerrahi Anabilim Dalı, Wisconsin Üniversitesi, Tıp ve Halk Sağlığı Okulu, Klinik Bilim Merkezi, Wisconsin, ABD  
E-posta: erginoglu@wisc.edu

## AMAÇ VE KAPSAM

Namık Kemal Tıp Dergisi (eski adıyla International Journal of Basic and Clinical Medicine), 2013'ten beri Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Bu dergi, üç ayda bir Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanan; bağımsız, tarafsız ve tek kör hakemlik ilkelerine uygun, uluslararası, açık erişimli, bilimsel, hakemli bir dergidir.

Namık Kemal Tıp Dergisi, ilgili tüm ulusal ve uluslararası tıp kurumlarına ve kişilere elektronik açık erişim ile ücretsiz olarak ulaşmayı amaçlayan bağımsız bir bilimsel tıp dergisidir. Dergimizde temel, dahili ve cerrahi tıp bilimleri, ve tıp hemşireliği alanlarında yapılan çalışma ve araştırmaların sonuçlarını içeren ve hakem sürecinden geçen özgün makaleler, olgu sunumları ve derlemelerin yayınlanması amaçlanmaktadır.

Namık Kemal Medical Journal (NKMJ), **Ulakbim Tr Dizin, EBSCO Host, Türk Medline, Ideal Online, J-Gate, CAB International (CABI), Gale Academic OneFile, DOAJ ve Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir. Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillendirilmektedir. Dergimiz, ayrıca "Akademik Yayıncılıkta En İyi Uygulamaya ve Şeffaflık İlkeleri" ile ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)) uyum içindedir.

### Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Namık Kemal Tıp Dergisi'nde yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. "Açık erişim" ile, derginin ücretsiz erişilebilirliği kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak iletilmesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanılmasına izin verilir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alanda telif hakkının tek rolü, yazarlara çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

**Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.**

Bu dergi, Atıf-GayriTicari-Türevsiz 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden (Galenos) [info@namikkemalmedj.com](mailto:info@namikkemalmedj.com) adresi aracılığıyla izin alınması gerekmektedir.

### Reklam Politikası

Editöryal bağımsızlığı sağlamak ve finansal çıkarların etkilerini azaltmak amacıyla bu derginin reklam satışları ve editöryal süreçleri birbirinden ayrılmıştır.

Mevcut veya potansiyel sponsorlar ve reklam verenler dergideki editöryal kararları etkilemez. Reklam verenlerin ve sponsorların, bir kullanıcının web sitesi aramalarının sonuçları üzerinde hiçbir kontrolü veya etkisi yoktur.

Reklamlar aldatıcı veya yanıltıcı olmamalı, doğrulanabilir olmalıdır. Aşırı veya abartılı ifadeler için izin verilmez.

Metin veya görsel, uygunsuz veya rahatsız edici içerik barındırıyorsa veya kişisel, ırksal, etnik, cinsel yönelim veya dini içerikle ilgiliyse bu reklamlar kabul edilmez.

Reklam verenler, reklamlarının aldatıcı ve/veya saldırgan içerik ve etik konularla ilgili yürürlükteki yasalara uygun olmasını sağlamaktan sorumludur.

Dergi kapak sayfalarında özellikle ilaç ve tıbbi ürün reklamları, yayınlanan bilimsel içerikten ayrı ve sayfa numarası verilmeden sunulabilir.

Yayınlanan reklamlar, editöryal içerikten ayrı edilebilir ve dikkat çekici olmalıdır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Namık Kemal Tıp Dergisi'nin mali giderleri, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından karşılanmaktadır.

### İzinler / Yayınevi Yazışma Adresi:

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani mh., Kacamak Sk.

No: 1/A 34093 Findikzade, İstanbul, Türkiye

**Telefon:** +90 (212) 621 99 25

**Fax:** +90 (212) 621 99 27

**E-posta:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

**İnternet adresi:** <http://www.galenos.com.tr>



## YAZARLARA BİLGİ

Namık Kemal Tıp Dergisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Tıp bilimlerinde (genel tıp, temel tıp bilimleri, cerrahi bilimler) temel veya genişletilmiş klinik deneyimle ilgili orijinal makaleler, olgu sunumları ve kısa araştırma raporları yayına kabul edilecektir. Derleme yazıları, yayın kurulunun talebi üzerine kabul edilecektir. Talep edilmemiş derleme makaleleri değerlendirmeye kabul edilmeyecektir.

Bu, açık erişimli bir dergidir, yani tüm içerik, kullanıcı veya kurumu tarafından ücretsiz olarak kullanılabilir. Kullanıcılar, bu dergideki makalelerin tam metinlerini yayıncıdan veya yazardan önceden izin almaksızın okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, dağıtabilir, yazdırabilir, araştırabilir veya bunlara bağlantı verebilir. Bu, BOAI'nin açık erişim tanımına uygundur.

Dergi, Türkçe veya İngilizce yazılmış makaleleri kabul eder. Dergi şu anda yılda bir cilt olmak üzere dört sayı yayınlanmaktadır.

Namık Kemal Tıp Dergisi, ulusal ve uluslararası ilgili tüm tıbbi kurum ve kişilere elektronik ve ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Namık Kemal Tıp Dergisi Türkiye'de yapılan araştırmaların uluslararası bilim çevrelerine duyurulması, paylaşılması ve bu bağlamda Türkiye'nin tanıtılmasına katkıda bulunmayı misyon edindiğinden, özellikle özgün araştırma niteliğindeki yazıları yayınlamaya öncelik vermektedir.

Namık Kemal Tıp Dergisi, Yayıncı ve Editörler makalelerdeki açıklamalarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir; yazarlar kendi yazılarının bilimsel ve hukuki sorumluluklarını taşırlar. Dergiyeye gönderilen yazı, daha önce yayınlanmış materyal veya başka bir yerde yayınlanmak üzere düşünülen materyal içermemelidir. Kabul edilen yazılar Namık Kemal Tıp Dergisi'ne geçer ve yeniden yayımlanamaz. Tüm yazılar hakem incelemesine tabi tutulacaktır. Namık Kemal Tıp Dergisi'nin yayın kurulu tarafından nihai bir inceleme yapılacak ve ardından yayımla ilgili bir karar verilecektir.

Namık Kemal Tıp Dergisi, yazarlardan makale işlem ve gönderim ücreti almaz.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "Akademik Yayıncılıkta En İyi Uygulamala İlkeleri" ile (doaj.org/bestpractice) uyum içindedir.

### Yayın Dili

Dergide yazılar Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanır. Türkçe yazılarda Türk dilinin bütünlüğü korunmalı ve Türk Dil Kurumu'nun Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır.

Tıp terimlerinin kullanımında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri"nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için Türk Dil Kurumu'nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" temel kaynak kitap olmakla birlikte

bu kitap elde edilemediğinde, "Ülke Tıp Terimleri Sözlüğü"nden yararlanılabilir. Yazarlar içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, Türkçe makalelerde editörlük tarafından yapılacak değişiklikleri önceden kabul etmiş sayılırlar.

İngilizce yazılar anlaşılır ve hatasız olmalıdır. Yayının kabulü halinde dergi dil editörü tarafından makale gözden geçirilmektedir.

### Makalelerin Dergiye Gönderilmesi

Makaleler sisteme çevrimiçi yüklenmekte, e-posta ile gönderilen makaleler işleme alınmamaktadır. Makale göndermek için lütfen <https://jag.journalagent.com/nkmj/> adresini kullanınız.

### Yazı Değerlendirme

İlk adım olarak, gelen yazılar yazarlara verilen talimatlara göre değerlendirilir. Onaylanan makaleler Yayın Kurulu'na teslim edilir. Yayın Kurulu, makalelerin içeriğini değerlendirir ve ilgili alanlarda iki hakeme gönderir. Daha sonra editör tarafından son bir değerlendirme yapılacak ve yayımla ilgili uygun bir karar verilecektir. Yayın Kurulu tarafından kabul edilen makaleler yayın listesine alınır ve bu yazıların yazarları bilgilendirilir.

Dergi, çift-kör hakem değerlendirmesi kullanır; bu, hem hakem hem de yazar değerlendirme süreci boyunca hakemlerden gizlendiği anlamına gelir ve bunun tersi de geçerlidir. Bunu kolaylaştırmak için yazarların yazılarının kimliklerini açığa çıkarmayacak şekilde hazırlanmasını sağlamaları gerekir.

### Metin Düzeni

Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne Arial, 10 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 2.5'er cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ..... ikinci gün .....), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır.

Makalenin öz, metin, şekil, tablo ve kaynaklar aynı WORD dosyası içerisinde verilmelidir.

Makalenin başlık sayfası ayrı olarak yüklenmelidir.

Tablo haricinde tüm görsel öğeler "Şekil" olarak isimlendirilmelidir. Tablo ve Şekil numaralandırmaları (, 2, 3 ..) yapılmalıdır. Tablo için açıklama metni, tablonun üstüne, şekil için ilgili şeklin altına yapılmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar, tablo altında açık şekilde yazılmalıdır.

Metin içinde kaynak kullanımı, alıntının sonunda ve üst simge olarak belirtilmelidir.

**Başlık Sayfası:** Başlık sayfasında; makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları ve görevleri (akademik unvanları), hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Yazı daha önce herhangi bir kongrede tebliğ edilmişse yeri ve tarihi belirtilmelidir.

## YAZARLARA BİLGİ

Ayrıca bu sayfada yazışma yapılacak yazarın adı, soyadı, adresleri, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi ve Etik Kurul bilgisi açıkça yazılmalıdır.

Yazar adı (Yalnızca ilk harf büyük) soyadı (tüm metin büyük) açık bir şekilde yazılmalıdır.

**Özetler:** Aynı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Özet, makaleyi yansıtmak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların yorumu yapılmalıdır. Özette açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özetler 250 kelimeyi geçmemelidir.

Araştırma makalelerinde; Türkçe ve İngilizce özetler, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç/Aim, Gereç ve Yöntem/Materials and Methods, Bulgular/Results, Sonuç/Conclusion.

Derleme ve olgu sunumlarında yapılandırılmış özet kullanılmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** "Index Medicus: Medical Subject Headings (MeSH)" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler bulunmalıdır (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Anahtar kelimeler, her türlü yazıda Türkçe ve İngilizce özetlerin altındaki sayfada en az 3 olmak üzere 3-5 adet verilmelidir.

**Bölümler:** Özgün araştırma makalelerinde Giriş, Gereç ve Yöntem, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, İstatistiksel Analiz, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç bölümleri yer almalıdır. Olgu sunumlarında ise, Giriş, Olgu(ların) Sunumu ve Tartışma bölümleri yer almalıdır.

Bu bölümlerden sonra varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

### Kaynaklar

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alış sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır.

Aslı görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir.

Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. İndekse girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz.

### Kaynakların Yazımı için Örnekler

#### Dergiler için:

MEDLINE'da yer alan ve kısaltması MEDLINE'a göre yapılan dergi makalesi için:

Yazarların soyadı ve adlarının ilk harfleri nokta konmadan sonlarına virgöl konarak girilmeli, son yazarın ilk adından sonra başlığa geçilmeden

nokta konmalıdır. Altı yazardan daha fazla yazar var ise sonraki yazarların adları belirtilmeden ve ark. veya et al. kullanılmalıdır. Yazarlar 6 yazar veya az ise tümü yazılmalıdır. Yazarlar 6 yazardan fazla ise ilk 6 yazar yazılmalı sonrasında ve ark. veya et al. kullanılmalıdır. Sonra yazının başlığı girilmeli sonuna nokta konmalıdır. Derginin MEDLINE'daki kısa ismi sonlarına nokta konulup yazıldıktan sonra bir boşluk bırakılıp; yayın tarihi noktalı virgöl; cilt no, iki nokta üst üste konup yayınladığı sayfaların başlangıç sayısı yazılı araya tire konduktan sonra son sayfa yazılır ancak son sayfada ilk sayfadaki rakamlar tekrarlanmaz.

Ozkan G, Ulusoy S, Guvercin B, Menteşe A, Karahan SC, Yavuz A. A new player in chronic kidney disease mineral and bone disorder: tenascin-C. *Int J Artif Organs*. 2015;38:481-7.

#### Kitaplar için:

West JB: *Respiratory Physiology* (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1974; 72-5.

#### Kitaptan alınan bölümler için:

Sagawa K: Analysis of the CNS ischemic feed back regulation of the circulation. In: Reeve EB, Guyton AC (eds), *Physical Basis of Circulation Transport*. Philadelphia: WB Saunders, 1967; 129-139.

#### Çevrimiçi makaleler için:

Aboud S: Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [internet yayını]. 2002 Jun [atf 12.08.2002];102(6). Erişim: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> PMID: 12394070.

#### Tezden alıntı için:

Kulu A. Mesane Tümörlü Hastalara Uygulanan Cerrahi Girişimler Sonrası Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. 2010;Edirne.

#### Kongre bildirileri için:

Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Yıldız M. Görsel halüsinasyonla seyreden bir fligelloz olgusu. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 22-27 Eylül 2000, Antalya, Mars Matbaası, 1994, p.53-6.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukarıdaki örneklere uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

#### Tablo ve Şekiller

Tablo ve şekiller metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, metinde geçtiği yere göre en yakın bölüme açıklamalarıyla birlikte yerleştirilmelidir. Tabloda verilen bilgiler metin içinde tekrarlanmamalı, başka kaynaktan alınan tablolar için izin alınmalıdır. Şekiller profesyonel olarak çizilmeli, fotoğraflanmalı veya fotoğraf kalitesinde dijital baskı olarak sunulmalıdır. Fotoğrafların ve resimlerin basılması gereken kısmı en az 9x13 cm boyutunda ve 300 DPI çözünürlüğünde olmalıdır.

Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.



## YAZARLARA BİLGİ

Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır (Etik bölümüne bakınız). Şekil ve resimlerin yazıları altta, (, 2, 3, ..) rakamlarıyla birlikte yazılmalıdır.

### Yayın Değerlendirme Süreci

Tüm makaleler (Özgün Araştırmalar, Derlemeler, Olgu Sunumları ve Editöre Mektup) aşağıdaki sürece tabidir:

Şekilsel kontrolün ardından derginin yazım kurallarına uyan makaleler editöre yönlendirilir. Tüm başvurular sorumlu editör tarafından derginin kapsam, amaç ve hedef kitlesine uygunluğu açısından değerlendirilir. Editör, Namik Kemal Tıp Dergisi'ne gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve/veya yurtdışından hakemler ve yazarlar arasında körlük sağlanarak iki bağımsız hakeme yönlendirilir ve değerlendirmesinden geçirir.

Hakemler gerek gördüğü takdirde, yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Dergi yönetim sistemine gelen çalışmalar en geç 2 hafta içerisinde aşağıdaki kriterlerde editör ve yayın kurulu ön değerlendirmesinden geçer;

Derginin kapsam ve konu alanlarına uygunluğu,

Dergi yazım kurallarına uygunluğu (Varsa makale şablonu, yazı karakteri, başlıklar, gönderme ve kaynakça stili v.b.)

Yayın dili (öz, anahtar kelimelerin yeterliliği, yapılandırılmış öz çevirisi vb.).

Yayın kurulu tarafından yukarıda belirtilen ön değerlendirme aşamasından geçen çalışmalar çalışmanın niteliğine göre alanında uzman en az 2 hakeme gönderilir.

Çalışma niteliğine göre, hakemler standart değerlendirme formu üzerinde çalışmayı değerlendirir.

Ayrıca hakemler isterlerse tam metin üzerinde öneri ve görüşlerini belirten notları da yayın kuruluna sunabilir.

Hakem değerlendirmeleri için süre 6 haftadır.

Çalışma hakeme gönderildikten sonra, en geç 2 hafta içerisinde değerlendirip değerlendiremeyeceğini yayın kuruluna belirtir. Belirtmeyen hakemler çalışmadan alınarak yeni hakem ataması gerçekleştirilir.

Çalışmalar için hakem görüşleri yayın kurulunun nihai kararı vermesinde yol göstericidir. Nihai karar daima yayın kuruluna aittir.

Çalışma için hakemler 4 şekilde görüş belirtebilir;

- Yayın kabul edilebilir

- Düzeltmelerden sonra yayına kabul edilebilir (Düzeltmelerin yapılıp yapılmadığı yayın kurulu tarafından kontrol edilerek karar verilir)

- Düzeltmelerden sonra yeniden görmek isterim (Çalışma, yazarları tarafından gönderildikten sonra ikinci tur değerlendirmesine alınır)

- Yayınlanamaz (Red)

Hakem görüşleri doğrultusunda çalışmaya 3. veya 4. hakem atanabilir,

bu süreç yukarıda belirtilen süre ile aynı şekilde işler.

Hakem görüşleri doğrultusunda değerlendirmenin tamamlanmasının ardından hakem görüşleri yayın kurulunca incelenir (en fazla 2 hafta). Bu süreçte amaç yazarların makalelerini yayın standartlarına uygun hale getirmektir.

Yayın kurulu, hakem görüşleri ve önerileri doğrultusunda nihai kararı vererek, çalışma yazarlarına sonucu iletir.

Kabul edilen makaleler yayın öncesinde prova baskı ("proof") kontrolü için yazışma yazarına gönderilir, 48 saat içinde yanıt verilmelidir.

Yazılarda savunulan fikirlerin sorumlulukları yazarına aittir.

Yayınlanan yazıların telif hakkı dergiye ait olup, derginin izni olmadan kısmen de olsa aktarılamaz.

### İntihal

Gönderilen yazılar intihal denetiminden geçirilerek değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme ile editör grubunun karar vermesine katkı sağlanmaktadır.

### Son Kontrol Listesi

1) Editöre sunum sayfası

Makalenin kategorisi

Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi

Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)

İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)

İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı

2) Telif hakkı devir formu

3) Daha önce basılmış materyal (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi

4) İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "materyal ve metot" bölümünde Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındığının belirtilmesi.

5) Hayvan ögesi kullanılmış ise "materyal ve metot" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi.

6) Kapak sayfası

Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır)

Yazarlar ve kurumları

Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, e-posta adresleri

7) Özler: (Türkçe ve İngilizce)

8) Anahtar kelimeler: 3-5 arası (Türkçe ve İngilizce)

9) Teşekkür

10) Kaynaklar



## YAZARLARA BİLGİ

### Etik

#### Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.

Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını telif hakkı devri formunda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarların tümünün ismi yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır.

Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür/Bilgiler” kısmında sıralanabilir. Teşekkür kısmında belirtilecek bu bireylerden de yazılı izin alınması gerekmektedir.

#### Etik Sorumluluk

Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Namik Kemal Tıp Dergisi 1975 Helsinki Bildirgesi'nin 2013 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) etik standartlarına uymayı prensip edinmiş bir dergidir. Bu yüzden yayınlanmak üzere gönderilen yazılarda, belirtilen komitenin etik standartlarına uyulduğunun mutlaka belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca gerekli olan yerel veya ulusal etik komitelerden alınan onay yazıları, yazı ile birlikte gönderilmelidir.

Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş olur” aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada, “hayvan” kullanılmış ise yazarlar, makalenin materyal ve metot bölümünde “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı ile ilgili kurumsal ve ulusal rehberlere uyup uymadıklarını yazılı olarak bildirmek zorundadırlar.

Editör ve yayıncı, reklam amacı ile dergide yayınlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermeme ve sorumluluk kabul etmemektedir. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda, izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) yöntem bölümünde ve ayrıca makale ilk/son sayfasında yazının yayınlanacak son halinde yer verilmelidir. Bu bilgiler makalenizi gönderirken Başlık Sayfasında yer alması gerekmektedir. Aynı zamanda yazının Etik Kurul Formu'nu da göndermeniz gerekmektedir. Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalatıldığına dair bilgiye makalede yer verilmesi gereklidir.

### Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

Hastalardan izin alınmadan mahremiyet bozulamaz. Hastaların ismi, isimlerinin baş harfleri ya da hastane numaraları gibi tanımlayıcı bilgiler, fotoğraflar ve soy ağacı bilgileri vb. bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı bilgilendirilmiş olur vermedikçe basılmazlar.

Bilgilendirilmiş olur alındığı da makalede belirtilmelidir.

### Telif Hakkı Bildirimi

Yayınlanmak üzere Namik Kemal Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar, daha önce herhangi bir şekilde yayınlanmamış veya herhangi bir yere yayınlanmak üzere gönderilmemiş özgün çalışma niteliğini taşımaktadır.

Yazarlar 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasasının 22. maddesi gereğince çoğaltma, 23. maddesi gereğince yayma ve 25. maddesi gereğince her türlü taşıyıcı materyal üzerinde veya elektronik ortamda kamuya iletim haklarını Namik Kemal Tıp Dergisi'ne devreder. Yazarlar çalışmalarının telif hakkından feragat etmeyi kabul ederek, yayına kabul edilen çalışmalarının telif hakkını Namik Kemal Tıp Dergisi'ne devretmek zorundadır. Namik Kemal Tıp Dergisi Yayın Kurulu çalışmanın yayımlanması konusunda yetkilidir.

Bununla birlikte yazarların aşağıdaki hakları saklıdır:

- Telif hakkı dışında kalan bütün tescil edilmiş haklar,
- Çalışmayı satmamak koşulu ile kendi amaçları için çoğaltma hakkı,
- Yazarın gelecekteki kitaplar ve dersler gibi çalışmalarında, derginin kaynakçada belirtilmesi şartıyla, çalışmanın tümü ya da bir bölümünü kullanma hakkı.
- Çalışma künyesini ve tam metin erişim adresini belirtmek koşuluyla kişisel web sitelerinde kullanma hakkı.

Namik Kemal Tıp Dergisi'ne çalışma gönderecek yazarlar, “Telif Hakkı Devir Formu” belgesini doldurarak aşağıdaki adımları tamamlamalıdır.

Telif hakkı devir formu çıktısı alınarak ıslak imzalanır, doldurulur ve taratılır,

Taratılmış form çevrimiçi makale gönderim basamaklarında sistem üzerinde ek dosya yükleme adımında yüklenir,

Telif Hakkı Devir Formunu iletmeyen yazarların çalışmaları kesin suretle yayınlanmayacaktır.

### Uluslararası Çalışma Tasarım Yönergeleri

Araştırma makalelerinin, sistematik derlemelerin ve meta-analizlerin hazırlanması, çalışma tasarımı yönergelerine uygun olmalıdır:

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

**İnsan araştırmaları:** Helsinki Declaration as revised in 2013

**Sistematik incelemeler ve meta-analizler:** PRISMA guidelines

**Vaka raporları:** CARE case report guidelines



## YAZARLARA BİLGİ

**Klinik denemeler:** CONSORT

**Hayvan çalışmaları:** ARRIVE ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

### Yazışma Adresi

#### Baş Editör

**Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**E-posta:** bnalbantoglu@nku.edu.tr

**Telefon:** +90 (282) 250 56 32

#### Editör

**Dr. Öğr. Üyesi Erdoğan Selçuk ŞEBER**

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Telefon:** +90 282 250 50 00

**E-posta:** nkmj@nku.edu.tr

### Yayınevi Yazışma Adresi

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 2, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 530 177 30 97

**Faks:** +90 212 621 99 27

**E-posta:** info@galenos.com.tr

## İÇİNDEKİLER

### ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 180** **Pediyatrik Vestibüler Semptom Ölçeği'nin Türkçe Geçerlik ve Güvenirliğinin Araştırılması**  
The Turkish Validity and Reliability of the Pediatric Vestibular Symptom Questionnaire  
*Büşra ALTIN, Songül AKSOY; Ankara, Türkiye*
- 186** **Vesayet Kararı Alan ve Almayan Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**  
Comparison of Sociodemographic and Clinical Characteristics of Patients with Bipolar Disorder with and without Guardianship Decision  
*Filiz KULACAOĞLU, Filiz İZCİ, Metin ASLAN, Hilal KOLSUZ, Sümeyye ÇALLI, Yağmur SEVER FİDAN; İstanbul, Türkiye*
- 193** **Puerarin AML-12 Hücrelerinde Metotreksatin Neden Olduğu Hepatoksisiteden Korur**  
Puerarin Protects from Methotrexate Induced Hepatotoxicity in AML-12 Cells  
*Melek AKINCI, Çağatay OLTULU, Elvan BAKAR, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT; Edirne, İstanbul, Türkiye*
- 202** **Tek Merkez, Nörolojik Hastalığı Olan Hastaların 12 Yıllık Ürodinami ve Basınç Akım Çalışması Sonuçları: Nörojenik Mesane Etiyolojisi**  
The Results of Urodynamics and Pressure Flow Study of Patients with Neurological Disease in a Single Center for 12 Years: Neurogenic Bladder Etiology  
*Çağrı DOĞAN, Murat AKGÜL, Cenk Murat YAZICI, Arzu MALAK, Enes ALTIN, Serkan ŞERAMET, Hulusi Sıtkı DAYISOYLU, Erdem Can TOPKAÇ; Tekirdağ, Türkiye*
- 207** **Başparmak Distal Uç Ampütasyonlarının Revers Homodijital Dorsoradial Flep ve Falanksın Ampüte Kısmı Kullanılarak Erken Rekonstrüksiyonu**  
Immediate Reconstruction of Distal Thumb Amputations Using Reverse Homodigital Dorsoradial Flap and the Amputated Part of the Phalanx  
*Necmi CAM, Muharrem KANAR, Ömer Faruk KÜMBÜLOĞLU, Hacı Mustafa ÖZDEMİR; İstanbul, Türkiye*
- 214** **Kliniğimizde Tanı Koyulan Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Retrospektif İncelenmesi**  
Retrospective Analysis of Patients with Basal Cell Carcinoma Diagnosed in Our Clinic  
*Hülya ALBAYRAK, Onur RAİMOĞLU; Tekirdağ, Türkiye*
- 219** **Hospitalize Edilen Yaşlılarda Mortalite ile İlişkili Olan Faktörler**  
Factors Associated with Mortality in Hospitalized Older Adults  
*Pınar TOSUN TAŞAR, Sevnaz ŞAHİN, Ömer KARŞAHİN, Mevlüt ÜNEŞ, Zehra KOSUVA ÖZTÜRK, Fisun ŞENUZUN AYKAR; Erzurum, İzmir, Türkiye*
- 226** **Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Haftalık ve Üç Haftalık Karboplatin Paklitaksel Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması**  
Efficacy Comparison Between Weekly and Triweekly Regimens of Carboplatin-paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer  
*Serdar ATA, Ahmet Ziya BAYHAN, Oğuzhan KESEN, Burcu ARSLAN BENLİ, Tolga KÖŞECİ, Hakan DEMİR, Timuçin ÇİL, Berna BOZKURT DUMAN; Adana, Türkiye*
- 231** **Migrenli Hastalarda Sistemik İmmün-enflamasyon İndeksi: Klinik, Skala ve Radyolojik Özellikler**  
Systemic Immune-inflammation Index in Patients with Migraine: Clinical, Scale and Radiological Characteristics  
*Duygu ARSLAN MEHDİYEV, Zeynep ÖZÖZEN AYAS, Gülgün UNCU; Eskişehir, Türkiye*
- 240** **Preinvaziv Servikal Lezyonların Saptanmasında Uterus Arter Pulsatilite ve Rezistans İndeksinin Rolü**  
The Role of Uterine Artery Pulsatility and Resistance Index in Detection of Pre-invasive Cervical Lesions  
*Mine DAĞGEZ, Cem YENER; Tekirdağ, Türkiye*

## İÇİNDEKİLER

- 244 Domuzlarda Göğüs Duvarı Rekonstrüksiyonu için 3D Printer ile Kaburga Üretimi: Yeni Bir Malzeme (Nylon 680 Co-Polymer) Deneysel Çalışmanın Preliminer Sonuçları**  
Production of 3D-Printed Ribs with a Novel Material (Nylon 680 Co-Polymer) for Chest Wall Reconstruction on a Pig Model: Preliminary Results of an Experimental Study  
*Nezih Onur ERMERAK, Mustafa YÜKSEL, Barış YÜKSEL, Tunç LAÇİN, İpek ERBARUT SEVEN, Berna KARAKOYUN; İstanbul, Türkiye; New York, ABD*
- 249 Yoğun Bakım Ünitesinde Perkütan Dilatasyonel Trakeostomide Ultrasonografi Kullanımının Klinik Sonuçları: Retrospektif Bir Çalışma**  
The Clinical Outcomes of Ultrasonography Usage in Percutaneous Dilatational Tracheostomy in the Intensive Care Unit: A Retrospective Trial  
*Onur BARAN, Ayhan ŞAHİN, Makbule Cavidan ARAR; Tekirdağ, Türkiye*
- 257 Galangin AML-12 Hücrelerini Daktinomisine Bağlı Gelişen Hepatotoksisiteye Karşı Korur**  
Galangin Protects AML-12 Cells Against Dactinomycin Induced Hepatotoxicity  
*Melek AKINCI, Çağatay OLTULU, Elvan BAKAR, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT; Edirne, İstanbul, Türkiye*
- 265 Humerus Cisim Kırıklarında Hangi Durumlarda Konservatif Tedavinin Başarısız Olma İhtimali Vardır? 67 Hastanın Retrospektif Analizi**  
In Which Conditions is Conservative Treatment Likely to Fail in Humeral Shaft Fractures? A Retrospective Analysis of 67 Patients  
*Mehmet ALBAYRAK, Fatih UĞUR; Tekirdağ, Kastamonu, Türkiye*
- 271 ROP-bundle Protokolü ile Midriyatiklerin Yan Etkileri Azaltılabilir mi?**  
Can the Side Effects of Mydriatics Be Reduced with the ROP-bundle Protocol?  
*Özlem ŞAHİN, Özmert M.A. ÖZDEMİR, Ebru Nevin ÇETİN, Kazım KÜÇÜKTAŞÇI, Hacer ERGİN; İstanbul, Denizli, Türkiye*
- 276 Türk Erişkin Nöroloji Uzmanlarında Tükenmişlik**  
Burnout in Turkish Adult Neurology Specialists  
*Hasan Armağan UYSAL, Ahmet Onur KESKİN, Halil GÜLLÜOĞLU, Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA; İzmir, Adana, Ankara, Türkiye*
- 284 Sıçanlarda Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine PDE 5 İnhibitörü-Avanafilin Etkisi**  
Effect of PDE 5 Inhibitor-Avanafil on Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats  
*Tuğba Nurcan YÜKSEL, Zekai HALICI, Cihangir KAYA, Ayşe BOZKURT, Taha TAVACI, Maide Sena CİVELEK, Bengül ÖZDEMİR; Tekirdağ, Erzurum, İstanbul, Van, Sakarya, Kars, Türkiye*
- 294 Majör Depresif Bozukluğu Olan Ergenlerde İntihar Girişimi**  
Suicidal Attempt in Adolescents with Major Depressive Disorder  
*Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, Mehmet Akif AKINCI, Abdullah BOZKURT, Halime DAĞCI; Erzurum, Türkiye*



# Pediatric Vestibular Symptom Ölçeği'nin Türkçe Geçerlik ve Güvenirliğinin Araştırılması

## The Turkish Validity and Reliability of the Pediatric Vestibular Symptom Questionnaire

● Büşra ALTIN<sup>1</sup>, ● Songül AKSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Pediatric Vestibular Symptom Ölçeği (PVSÖ), 6-17 yaş arası çocuklarda diziness, dengelessik gibi subjektif vestibüler semptomları belirlemekte ve ölçmektedir. Bu çalışmada baş dönmesi ve denge bozukluğu problemi olan çocuklarda Türkçe PVSÖ'nün geçerlilik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 6-17 yaş arası baş dönmesi/dengesizlik şikayeti olan 52 çocuk (10,9±3,28 yaş) ve kontrol grubuna sağlıklı 40 çocuk (9,65±2,45 yaş) alınmıştır. Ölçek normalize puanı 0-3 arasında değişmektedir. Ölçeğin güvenilirliği Cronbach's alfa katsayısı, geçerliği doğrulatory faktör analizi (DFA) ile değerlendirilmiştir. PVSÖ'nün sağlıklı çocuklarla vestibüler belirtileri olanları ayırmada duyarlılığını ve özgülüğünü hesaplamak ve kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma grubuna alınan çocukların PVSÖ puan ortalaması 9,81±6,16, kontrol grubunun 1,10±3,12 olarak elde edilmiş ve iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). DFA sonucunda modelin uyumlu olduğu görülmüştür. Türkçe PVBÖ yüksek derecede iç tutarlığa sahiptir (Cronbach's alfa=0,890). PVSÖ'nün kesim noktası 0,35 puan, bu noktada ölçeğin maksimum duyarlılığı 0,885, özgülüğü 0,950 olarak elde edilmiştir.

**Sonuç:** Çocuklarda baş dönmesi ve denge bozuklukları problemlerinin tanınması ve değerlendirilmesinde kullanılan PVSÖ'nün, Türkçe sürümü çocuklarda vestibüler belirtilerin değerlendirilmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde güvenilir, yüksek geçerliğe sahip, uygulaması kolay ve kısa süreli bir ölçüm aracıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş dönmesi, dengelessik, pediatri, ölçek

### ABSTRACT

**Aim:** The Pediatric Vestibular Symptom Questionnaire (PVSQ) identifies and measures subjective vestibular symptoms such as dizziness and imbalance in children. The aim of this study was to investigate the validity and reliability of the Turkish PVSQ in children with dizziness and balance disorders.

**Materials and Methods:** Fifty-two children (10.9±3.28 years) with complaints of dizziness and 40 healthy children (9.65±2.45 years) aged 6-17 years in the control group were included in the study. The scale normalized score ranges from 0-3. The reliability of the scale was evaluated by Cronbach's alpha coefficient, and validity was evaluated by confirmatory factor analysis (CFA). ROC curve was used to calculate the sensitivity and specificity of PVSQ in discriminating healthy children from those with vestibular symptoms.

**Results:** The mean PVSQ score of the children included in the study group was 9.81±6.16, and the control group was 1.10±3.12, and a statistically significant difference was found between the mean scores of the two groups (p<0.001). As a result of CFA, it was seen that the model was compatible. Turkish PVSQ has a high degree of internal consistency (Cronbach's alpha=0.890). The cut-off point of the PVSQ was 0.35, and the maximum sensitivity of the scale was 0.885, and the specificity was 0.950 at this point.

**Conclusion:** Turkish version of the PVSQ, used in the diagnosis and evaluation of dizziness and balance disorders in children, is a reliable, valid, easy to use, and brief measurement tool in the evaluation and severity of vestibular symptoms in children.

**Keywords:** Vertigo, dizziness, pediatrics, questionnaire

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Büşra ALTIN, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Tel.:** +90 505 413 78 85 **E-posta:** ody.busra@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7032-5658

**Geliş tarihi/Received:** 16.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 26.04.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Vestibüler problemler çocukluk çağında en sık görülen dizziness nedeni olmakla birlikte, prevelansının %5-15 arasında olduğu düşünülmektedir<sup>1-3</sup>. Vestibüler bozuklukların çocuklarda baş dönmesi ve dengesizlik şikayetlerine ek olarak, eğitim başarısı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, psikolojik semptomlara ve kaçınma davranışlarına yol açabildiği görülmektedir<sup>3</sup>. Vestibüler problemlere yol açan nedenlerin başında çocukluk çağı benign paroksizmal vertigo ve vestibüler migren gelirken, kafa travması da çocuklarda üçüncü en sık görülen vertigo nedenidir<sup>4</sup>. Bunlara ek olarak otitis media (OM) ile ilişkili dizziness, psikojenik vertigo, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve santral vertigo da görülebilmektedir<sup>5,6</sup>.

Pediatrik vestibüler hastalıklardaki çeşitliliğe ve görülme sıklığına rağmen, yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklardaki vertigo ve dengesizlik şikayetlerinin literatürde daha az ilgi gördüğü dikkat çekmektedir. Bununla beraber sağlık profesyonelleri çocuklardaki bu semptomları bir davranışsal bozukluk veya "sakarlık" olarak niteleyebildikleri için genellikle tanılanmamış olarak kalabilmektedir<sup>7</sup>. Bu durumun nedeninin çocukların genellikle uygun sorular sorulmadan semptomlarını ifade edememeleri veya tanımlayamamaları, bir yetişkin tarafından önerilen semptom terminolojisini kolayca kabul edememeleri ve baş dönmesi veya dizziness yaşarken anne babaya sarılma gibi davranışlar gösterebilmeleri olabilmektedir<sup>8</sup>. Hastalığa ait belirtileri, tetikleyicileri ve süreci belirlemek için ayrıntılı bir tıbbi öykü, tanılabilir karar verme sürecinin en önemli parametresidir<sup>9</sup>. Bu nedenle, problemin etiolojisini belirlemek ve tanı koymak amacıyla, çocuğa şikayetlerini ifade edebilmesi için farklı tanımlayıcılar sağlayarak semptomlarını açıklamasına yardımcı olmak son derece önemlidir.

Yetişkinlerde vestibüler semptomların varlığını, şiddetini ve etkisini değerlendirmek için bir dizi anket/ölçek bulunmakla birlikte, pediatrik popülasyon için bu konuda Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış anket mevcut değildir. Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği (Pediatric Vestibular Symptom Questionnaire) (PVSÖ) Pavlou ve ark.<sup>10</sup> tarafından 6-17 yaş arası çocuklarda dizziness, dengesizlik gibi subjektif vestibüler semptomları belirlemek ve ölçmek için 2016 yılında geliştirilmiş bir ölçektir. Bu çalışmanın amacı, PVSÖ'nün Türk toplumunda baş dönmesi ve denge bozukluğu problemi olan çocuklarda geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarını yaparak kullanılabilirliğini araştırmaktır<sup>10</sup>. Böylelikle baş dönmesi ve denge bozukluğu problemi olan çocukların problemlerini daha iyi analiz edebilmek ve tanıya özgü tedavi ve rehabilitasyon seçeneklerini belirlemek mümkün olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Katılımcılar

Çalışmaya Mart 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Baş Dönmesi ve Denge Bozuklukları

Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Kulak Burun Boğaz Bölümü'nde baş dönmesi ve denge bozukluğu şikayeti ile izlenen çocuklar arasından dahil edilme kriterlerini karşılayan 6-17 yaş arası 52 çocuk ve kontrol grubu olarak baş dönmesi/dengesizlik şikayeti olmayan 40 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olup çocukların ve ailelerinin yazılı izinleri alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun yapılmış olup, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (karar no: GO 18/162-23, tarih: 13.02.2018). Çalışma grubuna alınan yaş ortalaması 10,9±3,28 (6-17 yaş) olan 29 kız, 23 erkek çocuk, kontrol grubuna yaş ortalaması 9,65±2,45 (6-17 yaş) olan 21 kız, 19 erkek çocuk alınmıştır. Çocukların tanı ve demografik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- Baş dönmesi ve/veya denge bozukluğu şikayeti,
- 6-17 yaş aralığında olması.

Araştırmanın dışlama kriterleri;

- Bilişsel ve/veya ortopedik problem varlığı,
- Vestibüler migren dışında santral bozukluk varlığı.

## Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü çocuklardan veya ebeveyn/bakım verenlerden PVSÖ'yü doldurmaları istenmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması için ölçeği

**Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri**

Değişkenler	Hasta grup (n=52)	Sağlıklı grup (n=40)
Yaş	10,9±3,28	9,65±2,45
Cinsiyet	29 K (%55,77) 23 E (%44,23)	21 K (%52,5) 19 E (%47,5)
Tanı		
BPV	n=8 (%15,38)	
VM	n=10 (%19,23)	
OM sonrası dizziness	n=10 (%19,23)	
BVH	n=3 (%5,76)	
UVH	n=3 (%5,76)	
VN	n=2 (%3,84)	
MH	n=2 (%3,84)	
HH	n=2 (%3,84)	
BİK (Kİ kullanan)	n=8 (%15,38)	
BİK (İC kullanan)	n=7 (%13,46)	
PVSÖ puan (Ort±SS)	9,81±6,16	1,10±3,12

BPV: Benign pozisyonel vertigo, VM: Vestibüler migren, OM: otitis media, BVH: Bilateral vestibüler hipofonksiyon, UVH: Unilateral vestibüler hipofonksiyon, VN: Vestibüler nörit, MH: Meniere hastalığı, HH: Hareket hastalığı, BİK: Bilateral işitme kaybı, Kİ: Koklear implant, İC: İşitme cihazı, PVSÖ: Pediatrik Vestibüler Belirti Ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek

geliştiren Marousa Pavlou ile iletişime geçilmiş ve gerekli izinler alınmıştır. Ölçek biri klinik deneyimli, diğeri iyi derecede dil hakimiyeti olan iki çevirmen tarafından bağımsız olarak Türkçeye çevrilmiş, ve sonrasında iki çeviri karşılaştırılarak tek bir çeviri metni haline getirilmiştir. Ardından metin alan uzmanları ve bağımsız çevirmenlerle karşılaşılan sorunlar ve kültürel farklar göz önüne alarak tekrar incelenmiş ve daha önce ölçeği görmemiş olan iki çeviri uzmanı tarafından tekrar orijinal dili olan İngilizceye çevrilmiştir. Bu form orijinal form ile karşılaştırılmış ve Türkçe forma eşdeğer olduğu kabul edilerek uygulamaya geçilmiştir.

### Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği

PVSÖ 6-17 yaş arası çocuklarda dizziness, denge gibi subjektif vestibüler semptomları belirlemekte ve ölçmektedir<sup>10</sup>. Ölçek dizziness ve denge olmak üzere iki faktör yapısına sahiptir. Dizziness "vestibüler vertigo, mide bulantısı, bakış instabilitesi ve/veya postüral instabilite ile birlikte rotasyonel, pozisyonel veya tekrarlayan baş dönmesi" olarak tanımlanan nonspesifik bir semptomdur. PVSÖ'nün uygulaması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Ölçekte dört cevap seçeneği olup, her bir madde 0 (asla) ile 3 (çoğu zaman) arasında puanlanmakta, bir de "bilmiyorum" seçeneği bulunmaktadır. Ölçekte toplam 11 soru bulunmakta ve toplam puan 0-30 arasında değişmektedir. Toplam puan, toplam soru sayısından "bilmiyorum" yanıtlarının sayısı çıkarılarak elde edilen sayıya bölünerek normalizasyon sağlanmaktadır [toplam puan / (toplam soru sayısı - "bilmiyorum" yanıtları)]. Normalizasyon denkleminde on soru kullanılmaktadır. Örneğin katılımcı 10 sorudan yedisini 0-3 arasında puanlamış ve 20 puan almış, kalan üç tanesine "bilmiyorum" cevabını vermiş ise katılımcının normalizasyon sonucu elde edilmiş puanı  $20/(10-3)=20/7=2,85$ 'tir. On birinci soru semptomların aktivite katılımını engelleyip engellemediğini ve engelliyorsa hangi aktiviteler olduğunu sormaktadır. Ölçekten alınan puanların yüksekliği semptom şiddetinde artışı göstermektedir.

### İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler, ortalama (X) ve standart sapma (SS) kullanılarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımlarını incelemek için Ölçeğin yapı geçerliği belirlenmeden önce korelasyon matrisi Bartlett küresellik testi ve determinantın sifıra yakın olup olmadığı Kaiser-Meyer Olkin (KMO) katsayısı ile incelenmiştir. Faktör analizinin güvenilir sonuç verebilmesi için KMO 0,60'dan yüksek ve Bartlett testinin

$p<0,001$  önem düzeyinde anlamlı çıkması gerekmektedir<sup>11</sup>. Sonrasında doğrulayıcı (confirmatory) faktör analizi yapılmıştır. Ölçeğin iç güvenilirliğini belirlemede ise Cronbach's alfa analizi kullanılmıştır. Sağlıklı çocukları vestibüler semptomları olanlardan ayırmada PVSÖ'nün duyarlılığını ve özgüllüğünü hesaplamak için ROC (receiving operating characteristics) eğrisi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak  $p<0,05$  kabul edilmiştir. Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V23.0 ve AMOS 23.0 (IBM SPSS Statistics, ABD) istatistik programları kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışma grubu ve kontrol grubuna alınan katılımcıların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,082$ ). Çalışma grubuna alınan çocukların PVSÖ puan ortalaması  $9,81\pm 6,16$ , kontrol grubunun  $1,10\pm 3,12$  olarak elde edilmiş ve iki grubun puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

### Ölçeğin Geçerliği

#### Yapı Geçerliği

Analizler sonucunda KMO katsayısı 0,872 olarak saptanmıştır. Bartlett küresellik testi  $\chi^2$  değeri ise 528,329 ( $SS=10$ ,  $p<0,001$ ) olarak saptanmıştır. Ölçeğin orijinalinde iki alt boyutu bulunmaktadır. Doğrulayıcı faktör analizinde (DFA) sınanan modelin uyum yeterliliğini belirlemek için kullanılan parametrelerden; ki-kare uyum testi (chi-square goodness): 49.462, İyilik Uyum İndeksi (Goodness of Fit Index): 0,906, Düzeltilmiş İyilik Uyum İndeksi (Adjusted Goodness of Fit Index): 0,844, Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (Comparative Fit Index): 0,959, Normlaştırılmış Uyum İndeksi (Normed Fit Index): 0,889 ve Yaklaşık Hataların Ortalama Kare Kökü (Root Mean Square Error of Approximation, RMSEA): 0,74 elde edilmiştir. RMSEA'nın 0,8'in altında ve diğer değerlerin 0,9'un üzerinde elde edilmesi ölçeğin uyum yeterliliğinin uygun olduğunu göstermektedir. Ki-kare (chi-square)/serbestlik derecesinin ( $\chi^2/SS$ ) değeri 1,49 olarak elde edilmiştir. Şekil 1'de dizziness ve denge faktörlerine göre dağılım gösteren yol diagramı verilmiştir.

### Güvenirlilik

#### Ölçeğin İç Güvenirliliği (Internal Consistency Reliability)

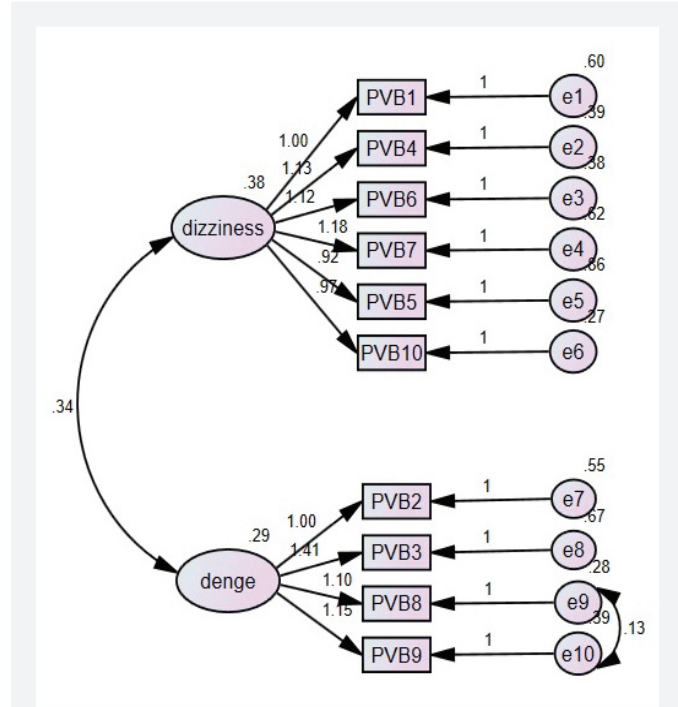
Bu çalışmada, PVBÖ'nün güvenirliliği, iç tutarlık katsayısı (Cronbach's alfa) ile hesaplanmıştır. Bu değer, 0,896 olarak

**Tablo 2. PVSÖ ve alt boyutlarının iç geçerlilik katsayı değerleri (Cronbach's alfa)**

Alt boyutlar	Maddeler	Ort±SS	Cronbach's alfa	ICC
Dizziness	M1, M4, M5, M6, M7, M10	3,66±4,31	0,835	0,829
Denge	M2, M3, M8, M9	2,55±2,92	0,796	0,784
Toplam		6,21±6,86	0,896	0,892

M: Maddeler, ICC: Intraclass correlation coefficient, SS: Standart sapma, PVSÖ: Pediatrik Vestibüler Belirti Ölçeği

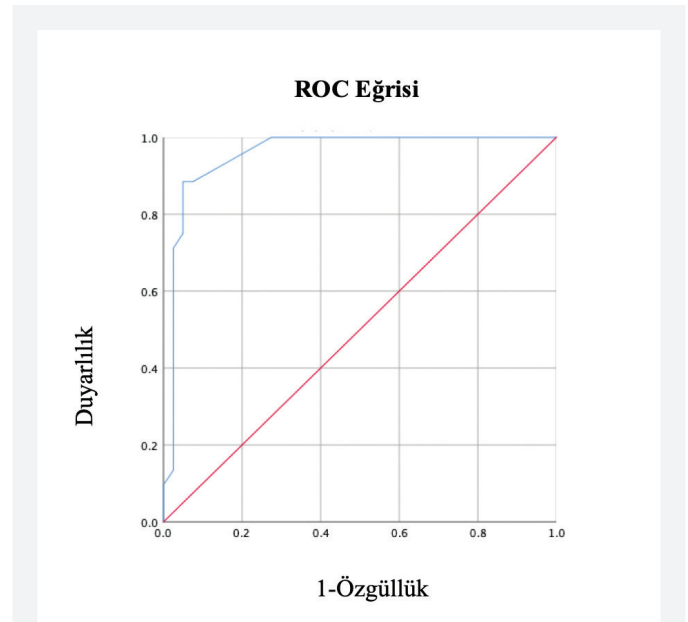
bulunmuştur. Değer 0,70'in üzerinde olduğu için ölçeğin yüksek derecede iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Ölçeğin alt boyutları ve total Cronbach's alfa katsayıları Tablo 2'de verilmiştir. Madde silindiğinde, Cronbach's alfa puanlarında önemli bir değişiklik görülmemiştir (aralık 0,87-0,89). Tüm maddeler, toplam puanla anlamlı bir korelasyona ve birbirleriyle yüksek seviyede tutarlılığa sahiptir (Tablo 3).



Şekil 1. Türkçe PVSÖ'nün doğrulayıcı analizi yol diagramı  
PVSÖ: Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği

## Duyarlılık (Sensitivity) ve Özgüllük (Specificity)

Vestibüler problemle sahip çocukların PVSÖ toplam puanı ROC eğrisi Şekil 2'de verilmiştir. Youden indeksi kullanılarak hesaplanan ROC eğrisinin altında kalan alan 0,957,  $p < 0,001$ 'dir. Kesim noktası (cut-off point) 0,35, bu noktada ölçeğin maksimum duyarlılığı 0,885, özgüllüğü 0,950 olarak elde edilmiştir.



Şekil 2. PVSÖ ROC eğrisi

PVSÖ: Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği, ROC: Receiving operating characteristics

Tablo 3. PVSÖ maddelerinin ortalama puanları, madde/toplam korelasyon ve alfa katsayı değerleri

Madde	Ort±SS	Madde silindiğinde ölçek ortalaması	Madde/toplam korelasyon	Madde silindiğinde alfa katsayısı	Düzeltilmiş toplam madde korelasyonu
1. Cisimlerin dönmekte ya da hareket etmekte olduğu hissi	0,65±0,83	5,47	0,369	0,883	0,572
2. Çok şiddetli ve sizi yere düşüren dengesizlik	1,24±0,85	5,49	0,340	0,884	0,549
3. Mide bulantısı hissi	1,70±0,87	4,98	0,488	0,878	0,656
4. Başınızda bir sersemlik ya da boşlukta olma hissi	1,82±0,83	5,48	0,577	0,875	0,687
5. Kulağınızda (kulaklarınızda) basınç hissi	1,75±0,89	5,24	0,270	0,890	0,500
6. Bulanık görme, cisimleri net bir şekilde görememek ve/veya siyah noktalar görme hissi	1,07±0,92	5,48	0,503	0,875	0,683
7. Baş ağrısı ya da başınızda basınç hissi	1,24±0,92	5,26	0,479	0,879	0,626
8. Bir şeye ya da bir kimseye tutunmaksızın ayakta duramama veya yürüyememe hissi	1,82±0,86	5,64	0,660	0,876	0,694
9. Dengesizlik hissi veya dengeyi kaybedecek gibi olma hissi	1,09±1,00	5,48	0,626	0,877	0,670
10. Kafanın içinde donukluk ya da bulanıklık hissi	0,92±0,94	5,57	0,662	0,874	0,722

PVSÖ: Pediatrik Vestibüler Semptom Ölçeği, Ort: Ortalama SS: Standart sapma



## TARTIŞMA

PVSÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılmasının amaçlandığı çalışmada 6-17 arası 92 çocuk alınmıştır. Ölçeğin Türkçe sürümünün yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Ölçeğin orijinalinde kesim noktası %95 duyarlılık ve %85 özgüllükle 3 üzerinden 0,68 bulunurken<sup>10</sup>, çalışmamızda %88 duyarlılık ve %95 özgüllükle 0,35 olarak hesaplanmıştır. Ölçeğin karşılaştırılabileceği başka bir PVSÖ geçerlilik çalışması olmadığı için kesim noktası yalnızca orijinal ölçek ile karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte ölçeğin orijinalinde bir ilkokuldaki çocuklar rastgele çalışmaya alınırken, çalışmamızda baş dönmesi ve dengesizlik şikayeti olmayan çocuklar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Okul çağı çocuklarda vertigo ve dizziness prevalansının yaklaşık %15 olması<sup>2</sup> nedeniyle rastgele alınan çocukların da tanılanmamış vestibüler problemlere sahip olabileceği ihtimalinin bu oranın daha yüksek çıkmasının nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Türkçe PVSÖ'nün iç tutarlık katsayısı 0,892 olarak bulunmuştur bu oranın 1'e yakın olması nedeniyle ölçeğin yüksek derecede iç tutarlılığa sahip olduğu görülmektedir. Madde silindiğinde, Cronbach alfa puanlarında önemli bir değişiklik görülmemiştir (aralık 0,87-0,89). Tüm maddeler, toplam puanla anlamlı bir korelasyona ve birbirleriyle yüksek seviyede tutarlılığa sahiptir. Düzeltilmiş toplam madde korelasyonunun >0,5 olması, her bir maddenin ayırt edici kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Ölçeğin orijinalinin de yüksek iç tutarlılığa (Cronbach's alfa=0,88) sahip olduğu belirtilmiştir<sup>10</sup>.

Ölçekte dizziness ve denge olmak üzere iki faktör yapısı bulunmaktadır. "Dizziness" non spesifik bir semptom olarak tanımlanırken, "vestibüler vertigo" bulantı, bakış ve/veya postural instabilite ile birlikte rotasyonel, pozisyonel veya tekrarlayan baş dönmesi olarak tanımlanmaktadır<sup>10</sup>. Ölçeğin orijinalinde 1., 4., 6., 7. ve 10. maddeler dizziness, 2., 3., 5., 8. maddeler denge alt faktöründe tanımlanırken, 9. maddenin (dengesizlik hissi veya dengeyi kaybedecek gibi olma hissi) faktör yükleri nedeniyle iki faktör yapısına da alındığı görülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda DFA yapılmış ve uyum indeksleri normal değerlerde elde edilmemiştir. Maddeler DFA sonuçları ve anlam açısından değerlendirilerek, 5. madde dizziness, 10. madde denge alt faktörüne alınmıştır. Sonuç olarak 1., 4., 5., 6., 7. ve 10. maddeler dizziness, 2., 3., 8. ve 9. maddeler denge alt faktörüne alınarak yapılan DFA sonuçları ölçeğin Türkçe sürümünün yapı geçerliğinin uygun olduğunu göstermektedir. RMSEA'nın 0,8'in altında ve diğer değerlerin 0,9'un üzerinde elde edilmesi ölçeğin uyum yeterliğinin uygun olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ölçeğin bazı maddelerinin dizziness ve denge şikayetlerinin ikisini de işaret ettiği görülmektedir, bu nedenle ölçeğin tek bir boyutta değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Ölçeğin 11. maddesi ("Bu belirtilerin herhangi biri, sizi yapmak istediğiniz şeyden alıkoymakta mıdır? Eğer yanıtınız "evet" ise lütfen belirtiniz") açık uçlu bir soru olduğu için bu analizlere dahil edilmemiştir. Pavlou ve ark.'nın<sup>10</sup> çalışmasında bu soruya katılımcıların %87,5'i "evet" derken, baş ağrısı ve basınç hissi (%79,6), başta hafiflik hissi (%65) ve cisimlerin dönmesi veya hareket etmesi hissi (%57), mide bulantısı (%42,9), ve denge kaybı (%40,8) semptomları bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise katılımcıların %65,38'i (n=34) bu soruya "evet" cevabı verirken, bu çocukların %29,4'ü (n=10) baş ağrısı, %44,11'i (n=15) denge kaybı, %47,05'i (n=16) cisimlerin dönmesi veya hareket etmesi hissi, %44,11'i (n=15) mide bulantısı ve %5,88'i (n=2) basınç hissinden şikayet etmişlerdir.

Toplam 724 konuyu içeren on makale ile yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, çocuklarda vertigo ve dizziness ile bağlantılı iki ana durum olarak çocuklukta görülen benign paroksizmal vertigo (%18,7) ve migrenle ilişkili vertigo (%17,6) gösterilirken, kafa travmasının (%14) en sık üçüncü vertigo nedeni olduğu görülmüştür<sup>5</sup>. Çalışmamızda da benzer şekilde katılımcıların %19,23'ü VM, %15,38'i BPV tanısına sahiptir.

Bunlara ek olarak çalışmamıza katılan çocukların %15,38'inde OM sonrası baş dönmesi/dengesizlik şikayeti bulunmaktadır. Bu durumun OM kaynaklı iletim tip işitme kaybına sahip çocukların normal işiten akranlarına göre daha fazla okülomotor anormalliğe sahip olmaları ile açıklanabileceği düşünülmektedir<sup>12</sup>. Casselbrant ve ark.<sup>13</sup> OM ataklarının çocukların dengesini etkileyebileceği, çocukları daha sakar ve kazalara yatkın hale getirebileceği ve muhtemelen motor gelişimini bozabileceğini belirtmiştir. İletim tip işitme kaybının yanı sıra sensörinöral işitme kaybı olan çocuklarda da vestibüler fonksiyonun bozulduğu ve normal işiten çocuklarla karşılaştırıldığında işitme kayıplı çocukların daha kötü denge performansına sahip olduğu belirtilmektedir<sup>14</sup>. Çalışmamızda da baş dönmesi ve denge bozukluğu şikayetine sahip çocukların yaklaşık %29'unun işitme kayıplı olduğu ve koklear implant ve işitme cihazı gibi işitmeye yardımcı cihaz kullandığı görülmektedir.

## Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çocuklarda baş dönmesi/dengesizliği değerlendiren başka bir Türkçe ölçek olmaması nedeniyle başka ölçeklerle korelasyon değerlendirilememiştir. Literatürde ölçeğin orijinal dili dışında başka dillere adaptasyon çalışması bulunmadığı için diğer dillerde geçerlik, güvenilirlik ve kesim noktası değerleri karşılaştırılamamıştır. Katılımcı sayısı belirlenirken ölçek madde sayısı göz önünde bulundurularak her bir madde için 10 katılımcı alınması planlanmış fakat 100 katılımcıya ulaşamadığı için 92 katılımcıyla çalışma yapılmıştır. Çocuklarda baş dönmesi problemlerinin yetişkinlere göre daha çabuk iyileşmesi ve daha

az klinik başvuru sebebiyle istenilen örneklem büyüklüğüne ulaşılamamıştır. Daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Baş dönmesi ve denge bozuklukları çocukluk çağında motor ve bilişsel gelişimi ve hayat kalitesini etkileyen önemli bir problemdir. Bu çalışmada çocuklarda baş dönmesi ve denge bozuklukları problemlerinin tanınması ve değerlendirilmesinde kullanılan PVSÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Türkçe PVSÖ çocuklarda vestibüler belirtilerin değerlendirilmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde güvenilir, yüksek geçerliğe sahip, uygulaması kolay ve kısa süreli bir ölçüm aracıdır. Bu tür ölçeklerin kullanılması ile çocukların yaşadığı denge problemlerinin ve oluşturduğu engelin derecesinin belirlenmesinin erken müdahale ve rehabilitasyon sürecine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (karar no: GO 18/162-23, tarih: 13.02.2018).

**Hasta Onayı:** Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olup çocukların ve ailelerinin yazılı izinleri alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.A., Konsept: S.A., Dizayn: B.A., S.A., Veri Toplama veya İşleme: B.A., Analiz veya Yorumlama: B.A., S.A., Literatür Arama: B.A., Yazan: B.A., S.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Riina N, Ilmari P, Kentala E. Vertigo and imbalance in children: a retrospective study in a Helsinki University otorhinolaryngology clinic. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:996-1000.
2. Russell G, Abu-Arafah I. Paroxysmal vertigo in children--an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49:S105-7.
3. Humphriss R, Hall A, May M, Macleod J. Balance ability of 7 and 10 year old children in the population: results from a large UK birth cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:106-13.
4. McCaslin DL, Jacobson GP, Gruenwald JM. The predominant forms of vertigo in children and their associated findings on balance function testing. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:291-307.
5. Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Kaleci S, Magliulo G, Re M. Prevalence and diagnosis of vestibular disorders in children: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:718-24.
6. Gedik-Soyuyuce O, Gence-Gumus Z, Ozdilek A, Ada M, Korkut N. Vestibular disorders in children: A retrospective analysis of vestibular function test findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;146:110751.
7. Casselbrant ML, Mandel EM. Balance disorders in children. *Neurol Clin.* 2005;23:807-29.
8. Rine RM, Wiener-Vacher S. Evaluation and treatment of vestibular dysfunction in children. *NeuroRehabilitation.* 2013;32:507-18.
9. Niemensivu R, Kentala E, Wiener-Vacher S, Pyykkö I. Evaluation of vertiginous children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1129-35.
10. Pavlou M, Whitney S, Alkathiry AA, Huett M, Luxon LM, Raglan E, et al. The Pediatric Vestibular Symptom Questionnaire: A Validation Study. *J Pediatr.* 2016;168:171-7.
11. Fidell S, Silvati L, Howe R, Pearsons KS, Tabachnick B, Knopf RC, et al. Effects of aircraft overflights on wilderness recreationists. *J Acoust Soc Am.* 1996;100:2909-18.
12. Rehagen SK, Valente M, Lieu JEC. Vestibular Screening in Pediatric Patients with Otitis Media. *J Am Acad Audiol.* 2020;31:209-16.
13. Casselbrant ML, Furman JM, Rubenstein E, Mandel EM. Effect of otitis media on the vestibular system in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104:620-4.
14. Maes L, De Kegeel A, Van Waelvelde H, Dhooge I. Association between vestibular function and motor performance in hearing-impaired children. *Otol Neurotol.* 2014;35:e343-7.



# Vesayet Kararı Alan ve Almayan Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

## Comparison of Sociodemographic and Clinical Characteristics of Patients with Bipolar Disorder with and without Guardianship Decision

● Filiz KULACAOĞLU<sup>1</sup>, ● Filiz İZCİ<sup>2</sup>, ● Metin ASLAN<sup>2</sup>, ● Hilal KOLSUZ<sup>2</sup>, ● Sümeyye ÇALLI<sup>2</sup>, ● Yağmur SEVER FİDAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada Ruh Sağlığı Hastanesi Sağlık Kurulu tarafından vesayet altına alınan bipolar bozukluk (BB) hastalarının sosyodemografik ve klinik değişkenlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma, mahkeme tarafından vesayetin gerekli olup olmadığı konusunda rapor hazırlanmak üzere sağlık kuruluna gönderilen 18-65 yaşları arasındaki BB-1 olan 201 hastadan oluştu. Hastaların dijital kayıtlarından hastaneye yatış dosyaları taranarak bilgi elde edildi. Yaş, medeni durum, eğitim, çalışma, hastalık öyküsü, atak sayısı, elektrokonvülsif (EKT) tedavi öyküsü, ilaç türü, hastaneye yatış sayısı, intihar öyküsü gibi sosyodemografik ve klinik değişkenler için veri formu kullanıldı.

**Bulgular:** Tüm katılımcılar arasından 100 (%49,75) BB tanılı hastaya vesayet kararı (VK) çıkarılmıştır. VK olan grubun yaş ortalaması (43,57±11,53), VK olmayan gruba (39,54±10,73) göre anlamlı olarak daha yüksekti. VK ile medeni durum ve iş durumu arasında anlamlı bir ilişki vardı. VK alan grupta toplam atak sayısı, manik atak sayısı, hastanede yatış süresi ve hastalık süresi, VK almayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. VK ile tıbbi komorbidite, EKT tedavi öyküsü, psikotik sanrı varlığı, antipsikotik, lityum ve valproik asit tedavisi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Ayrıca vesayet ile paranoid-persekütif, referans ve bizar sanrı türleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

**Sonuç:** BB hastalarında VK ile medeni durum, çalışma durumu, hastalık süresi, yatış sayısı ve süresi, toplam ve manik atak sayısı, tıbbi komorbidite ve EKT öyküsü, psikotik sanrıların varlığı ve tedavi şekli arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Klinisyenler BB olan hastalara VK verirken bu değişkenlerin farkında olmalıdırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk, vesayet, kısıtlama

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to compare the sociodemographic and clinical variables of the patients with bipolar disorder (BD), who were required guardianship by Mental Health Hospital's Health Board.

**Materials and Methods:** This retrospective study consisted of 201 patients with BD-1, aged between 18 and 65 years, who were sent to medical health board in order to prepare a report on whether guardianship was required by the courts. Sociodemographic and clinical variables data form including age, marital status, education, employment, the number of episodes, the history of electroconvulsive therapy (ECT), the type of medication, the number of hospitalization, and the history of suicide were used.

**Results:** One-hundred (49.75%) patients with BD were required guardianship decision (GD). The mean age of the group with GD (43.57±11.53 years) was significantly higher than the group without GD (39.54±10.73 years). There was a significant relationship between GD and marital status and employment. The group with GD had significantly higher number of total and manic episodes, duration of hospitalization, and duration of illness than the group without GD. A significant relationship was found between GD and medical comorbidity, history of ECT, the presence of psychotic

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Filiz KULACAOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 505 775 35 55 **E-posta:** fkulaca@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9800-4971

**Geliş tarihi/Received:** 13.10.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 03.05.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



delusion, and treatment with antipsychotic, lithium and valproic acid. Paranoid-persecution, reference, and bizarre types of delusion were found to be related to GD.

**Conclusion:** A significant relationship was found between GD and marital status, employment, duration of illness, number and duration of hospitalizations, number of total and manic episodes, medical comorbidity, and history of ECT, presence of psychotic delusions, and type of treatment. Clinicians should be aware of these variables during the decision of guardianship for patients with BD.

**Keywords:** Bipolar disorder, guardianship, restriction

## GİRİŞ

Medeni Kanun (MK), kişinin haklara sahip olması ve bu hakları kullanmasına ilişkin koşulları tanımladığı gibi, bu hakların engellendiği veya kısıtlandığı durumlarda da bu hakları güvence altına almaktadır. Medeni haklar açısından bakıldığında kişinin yetkinliği ön planda tutulurken, haklar en üst seviyede tutulmakta ve kişiye en düşük seviyede kısıtlama getirilmektedir<sup>1</sup>. "Fiil ehliyeti" insan eylemlerine hukuki bir sonuç sağlamaktadır. MK'ya göre fiil ehliyeti, akılcı hareket edebilme ve eylemlerinin nedenlerini ve sonuçlarını kavrayabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır ve anlama, ayırt etme, akıl yürütme, karar verme ve sonuca varma gibi zihinsel bir işlemdir. Fiil ehliyetinin değerlendirilmesi kişiye, duruma ve olaya özgü olmalıdır<sup>1,2</sup>.

Mahkemeler kişilerin medeni haklarını kısıtlayarak ve haklarını kullanma yükümlülüğünü yasal temsilcisine devrederek bu kişileri vesayet altına almaktadır. Vesayet, "herhangi bir nedenle kendi kendini yönetemeyen yetişkinleri, kişisel ve mali çıkarları açısından koruyan ve temsilini sağlayan kurum" olarak tanımlanmaktadır<sup>3</sup>. MK madde 405, akıl hastalığı veya zayıflığı bulunan bir kişinin medeni haklarından tamamen yoksun bırakılmasını düzenlemektedir. Kısıtlanmak için yeterli gerekçeleri bulunmayan ancak bazı açılardan fiil ehliyetinin kısıtlanmasından yararlanan yetişkinlere hukuk danışmanı atanır<sup>4</sup>. Vesayet kavramı ile kişinin eylemlerine hukuki bir sonuç yüklenmesi ve fiil ehliyeti bulunmayan kişinin eylemlerinin sonuçlarından kendisinin ve toplumun korunması amaçlanmaktadır. Psikiyatri kliniklerinde vesayet altına alınan hastaların tedavisi ve medeni haklarının korunması mahkemeler aracılığıyla sağlanmaktadır<sup>5</sup>. Şizofreni, bipolar bozukluk (BB) ve gelişimsel bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukları olan hastaların karar verme kapasitelerinin olmaması nedeniyle vesayet gerekli olabilir. İlgörüsü yetersiz olan, sık atak geçiren, tedaviye yanıt vermeyen veya günlük yaşamını zorlaştıracak ciddi hastalığı olan kişilere vesayet verilmesinin önerilmesi uygundur<sup>1,6</sup>. Melamed ve ark.<sup>7</sup> İsrail'de ruhsal bozukluğu olan 60 kişinin vesayetini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre vesayet kararı (VK) verilen hastaların çoğunluğunu psikotik bozukluklar ve demans, %1'ini ise BB hastaları oluşturmaktadır. Türkiye'de ruh sağlığı hastaneleri sağlık kurulu tarafından verilen vesayet raporlarının incelendiği daha önce yapılan bir araştırmaya göre, bu kişilerin %31'inde demans, %28'inde psikotik bozukluk, %15,2'sinde zeka geriliği ve %8,1'inde

BB olduğu belirlenmiştir. BB hastalarında VK diğer kronik psikiyatrik bozukluklara göre nadir olmakla birlikte, BB VK gerektiren önemli psikiyatrik hastalıklardan biridir. İlgörüsü yetersiz olan, kronikleşen, tedaviye yanıt vermeyen ve günlük yaşamını zorlaştıracak ağır hastalığı olan BB hastalarına vesayet verilmesi düşünülmektedir<sup>7</sup>. Son zamanlarda Akıncı ve ark.<sup>9</sup> yasal temsilci kararı alınmış olan BB hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre VK'li grupta toplam atak sayısı, manik ve karma atak sayısı, hastaneye yatış, psikotik belirtilerin varlığı ve alkol ve madde kullanımı VK olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde vesayet ihtiyacına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunlar genellikle demans hastalarına odaklanmaktadır. BB hastalarının VK'larına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada BB hastalarının sosyodemografik ve klinik değişkenlerinin Ruh Sağlığı Hastanesi Sağlık Kurulu tarafından verilen VK'larına göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, 01/01/2015 ile 31/12/2021 tarihleri arasında Erenköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri ve Nörolojik Hastalıklar Tıbbi Sağlık Kurulu'na mahkemeler tarafından vesayet gerekliliği olup olmadığına ilişkin rapor hazırlanması için gönderilen BB hastalarının dijital tıbbi kayıtları değerlendirilmiştir. Çalışmaya Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5'e göre BB tanısı alan, yaşları 18 ile 65 arasında değişen hastalar dahil edilmiştir. Zihinsel engelli ve dosyası eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve toplamda 201 BB hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hastalık öyküsü, atak sayısı, elektrokonvülsif (EKT) öyküsü, ilaç türü, hastaneye yatış sayısı ve intihar öykülerini içeren sosyodemografik ve klinik veri formu kullanılmıştır. Çalışma için onay, Erenköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 04 Ekim 2021 tarih ve 34 onay numarası ile verilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 22 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sosyodemografik sorulara yönelik frekans tablosu oluşturulmuştur. Karar değişkeninin grup ortalamalarındaki farklılıkları görmek amacıyla normal dağılım gösteren ölçüm değerleri için bağımsız örneklem t-testi ve normal dağılım göstermeyen ölçüm değerleri için ise Mann-

Whitney U analizi uygulanmıştır. Karar değişkeni ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi görmek için ki-kare analizi yapılmıştır. 0,05'in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 201 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar arasında 100 BB hastasının VK'ye ihtiyacı varken 101 BB hastasının VK'ye ihtiyacı olmamıştır. VK'li ve VK'siz katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. VK'li grubun yaş ortalaması  $43,57 \pm 11,53$ , VK'li olmayan grubun yaş ortalaması ise  $39,54 \pm 10,73$  yıldır. VK olan grubun VK olmayan gruba göre daha yüksek yaşta olduğu ( $t = -2,562$ ,  $p = 0,011$ ) belirlenmiştir.

VK ile medeni durum ( $\chi^2 = 7,391$ ,  $p = 0,025$ ) ve iş durumu ( $\chi^2 = 17,889$ ,  $p = 0,000$ ) arasında anlamlı bir ilişki vardı. VK'li hastaların %42'si bekar, %28'i evli, %30'u boşanmış idi. VK olmayan hastaların %30,7'si bekar, %46,5'i evli ve %22,8'i boşanmış idi. VK'li grubun %76'sı işsiz, %20'si işçi ve %3'ü emekliydiler. VK'siz olmayan grubun ise %47,5'i işsiz, %41,6'sı çalışan ve %10,9'u emekliydiler. VK ile ekonomik gelir ( $\chi^2 = 2,923$ ,  $p = 0,404$ ), cinsiyet ( $\chi^2 = 0,259$ ,  $p = 0,611$ ), eğitim düzeyi ( $\chi^2 = 2,902$ ,  $p = 0,234$ ) ve çocuk varlığı ( $\chi^2 = 1,792$ ,  $p = 0,181$ ) arasında ilişki bulunamadı.

İki grup için klinik değişkenlerin karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de sunuldu. İki grup arasında başlangıç yaşı ( $z = -0,058$ ,  $p = 0,954$ ) ve depresif dönem sayısı ( $z = -0,969$ ,  $p = 0,332$ ) açısından anlamlı fark yoktu. Ancak iki grup arasında hastalık süresi ( $z = -2,433$ ,  $p = 0,016$ ), toplam atak sayısı ( $z = -3,919$ ,  $p = 0,000$ ), manik atak sayısı ( $z = -4,048$ ,  $p = 0,000$ ) ve hastanede kalış süresi ( $z = -5,838$ ,  $p = 0,000$ ) açısından anlamlı farklılıklar vardı.

VK gerektirmeyenlerin %22,8'inde herhangi bir tıbbi ek hastalık bulunmazken, VK gerektirenlerin %39'unda tıbbi ek hastalık vardı. VK ile tıbbi komorbidite arasında anlamlı ilişki bulundu ( $\chi^2 = 11,892$ ,  $p = 0,018$ ). VK olanların %12'sinde psikiyatrik ek tanı mevcutken, VK olmayanların %7'sinde psikiyatrik ek tanı vardı. VK ile psikiyatrik komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $\chi^2 = 1,509$ ,  $p = 0,219$ ). EKT öyküsü ( $\chi^2 = 7,691$ ,  $p = 0,006$ ) ile VK arasında anlamlı ilişki bulundu. VK olanların %52'sinde EKT öyküsü varken, GD gerektirmeyenlerin %32,7'sinde EKT öyküsü vardı. VK ile alkol kullanım bozukluğu ( $\chi^2 = 0,198$ ,  $p = 0,656$ ), madde kullanım bozukluğu ( $\chi^2 = 0,213$ ,  $p = 0,645$ ) ve intihar öyküsü ( $\chi^2 = 0,336$ ,  $p = 0,562$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların VK'de kullandıkları ilaçların ve sanrı türlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterildi. Psikotik sanrı ile VK arasında anlamlı ilişki vardı ( $\chi^2 = 23,565$ ,  $p = 0,000$ ). VK

**Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik değişkenlerinin karşılaştırılması**

		Vesayet kararı (+) grup (n=100)	Vesayet kararı (-) grup (n=101)	p
		Ortalama ( $\pm$ SS) n (%)		
Yaş (yıl)		43,57 $\pm$ 11,53	39,54 $\pm$ 10,73	<b>0,011*</b>
Cinsiyet (kadın)		59 (%59)	56 (%55,4)	0,611
Medeni durum	Bekar	42 (%42)	31 (%30,7)	<b>0,025*</b>
	Evli	28 (%28)	47 (%46,5)	
	Boşanmış	30 (%30)	23 (%22,8)	
Eğitim	İlköğretim	49 (%49,0)	43 (%42,6)	0,234
	Orta dereceli	35 (%35,0)	32 (%31,7)	
	Lisans	16 (%16,0)	26 (%25,7)	
Çalışma durumu	Emekli	3 (%3,0)	11 (%10,9)	<b>0,000</b>
	Memur-işçi	21 (%21,0)	42 (%41,6)	
	İşsiz	76 (%76,0)	48 (%47,5)	
Ekonomik gelir	<2.000 TL	46 (%46,0)	41 (%40,6)	0,404
	2.000-3.000 TL	32 (%32,0)	27 (%26,7)	
	3.000-5.000TL	17 (%17,0)	26 (%25,7)	
	>5.000 TL	5 (%5)	7 (%6,9)	
Çocuklar	Yok	53 (%53)	44 (%43,6)	0,181
	Var	47 (%47)	57 (%56,4)	

\*p<0,05.

SS: Standart sapma, TL: Türk Lirası

olmayanların %39,6'sında psikotik sanrılar görülmezken, %60,4'ünde psikotik sanrılar vardı. VK'li hastaların %10'unda psikotik sanrılar bulunmazken, %90'ında psikotik sanrılar vardı. VK ile paranoid-perseküsyon türü sanrılar ( $\chi^2=10,321$ ,  $p=0,001$ ), referans sanrılar ( $\chi^2=6,065$ ,  $p=0,014$ ) ve bizar sanrılar ( $\chi^2=4,787$ ,  $p=0,029$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. VK ve büyüklük sanrılar ( $\chi^2=2,441$ ,  $p=0,118$ ) ile mistik sanrılar ( $\chi^2=0,107$ ,  $p=0,744$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların kullandıkları ilaçlara bakıldığında ise valproik asit (VPA) ile VK arasında anlamlı ilişki saptandı ( $\chi^2=12,943$ ,  $p=0,000$ ). VK olmayanların %37,6'sı VPA kullanırken, VK olması gerekenlerin %63'ü VPA kullanmıştır. Lityum ile VK arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $\chi^2=7,907$ ,  $p=0,005$ ). VK ihtiyacı olanların %69'u lityum kullanmazken, VK ihtiyacı olmayanların %49,5'i lityum kullanmıyordu. Antipsikotik ile VK arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $\chi^2=16,113$ ,  $p=0,000$ ). VK ihtiyacı olmayanların %71,3'ü antipsikotik kullanırken, VK ihtiyacı olanların %93'ü antipsikotik ilaç kullanıyordu.

## TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, yasal temsilci gerekip gerekmediğine ilişkin rapor hazırlanması amacıyla mahkemeler tarafından sağlık kuruluna gönderilen 201 BB hastasının tıbbi kayıtları değerlendirildi. Sonuçlarımıza göre 100 BB hastasının (%49,75) VK'ye ihtiyacı vardı. Çalışmamızda VK'li grubun yaş ortalaması  $43,57 \pm 11,53$  yıl, hastalık süresi ortalaması  $17,25 \pm 10,05$  yıl olup her ikisi de VK olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmanın sonuçlarını destekledi. İsrail'de yapılan bir araştırmaya göre vesayet gerektiren ruhsal bozukluğu olan hastaların ortalama yaşı 48, hastalık süresi ise 20 yıldır. Ancak vesayet gerektiren hastaların %80'i şizofreni, %5'i demans ve sadece %1'i BB idi<sup>7</sup>. Türkiye'deki yasal temsilci raporlarının incelendiği yakın tarihli bir çalışmada ise tüm hastaların ortalama hastalık süresi 11,8 yıl ve ortalama yaşı 55 yıl olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların %39,2'sinin demans, %27,7'sinin şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, %4'ünün ise BB olduğu belirlenmiştir<sup>8</sup>. Çalışmamıza benzer şekilde Akıncı ve ark.<sup>9</sup> yasal temsilciye ihtiyaç duyan BB

**Tablo 2. Katılımcıların klinik değişkenlerinin karşılaştırılması**

		Vesayet kararı (+)	Vesayet kararı (-)	t, $\chi^2$ , z	p
		grup (n=100)	grup (n=101)		
		Ortalama $\pm$ SS			
		n (%)			
Başlangıç yaşı (yıl)		26,78 $\pm$ 10,61	25,37 $\pm$ 6,48	-0,058	0,954
Hastalığın süresi (yıl)		17,25 $\pm$ 10,05	13,92 $\pm$ 9,33	-2,433	<b>0,016*</b>
Toplam epizot sayısı		6,54 $\pm$ 5,26	4,28 $\pm$ 2,66	-3,919	<b>0,000*</b>
Manik epizot sayısı		5,04 $\pm$ 4,51	3,09 $\pm$ 2,53	-4,048	<b>0,000*</b>
Depresif epizot sayısı		0,45 $\pm$ 0,83	0,52 $\pm$ 0,85	-0,969	0,332
Hastanede yatış süresi (hafta)		19,56 $\pm$ 17,51	9,26 $\pm$ 9,95	-5,838	<b>0,000*</b>
Medikal komorbidite	Yok	61 (%61,0)	78 (%77,2)	11,892	<b>0,018</b>
	Hipertansiyon/koroner arter hastalığı	16 (%16,0)	4 (%0,0)		
	Diabetes mellitus	8 (%8,0)	3 (%3,0)		
	Hipotiroid	6 (%6,0)	8 (%7,9)		
	Diğer	9 (%9,0)	8 (%7,9)		
Psikiyatrik komorbidite	Var	12 (%12)	7 (%6,9)	1,509	0,219
	Yok	88 (%88)	94 (%93,1)		
EKT öyküsü	Var	52 (%52)	33 (%32,7)	7,691	<b>0,006</b>
	Yok	48 (%48)	68 (%67,3)		
Alkol kullanımı bozukluğu	Var	24 (%24)	27 (%26,7)	0,198	0,656
	Yok	76 (%76)	74 (%73,3)		
Madde kullanım bozukluğu	Var	13 (%13)	11 (%10,9)	0,213	0,645
	Yok	87 (%87)	90 (%89,1)		
İntihar öyküsü	Var	20 (%20)	17 (%16,8)	0,336	0,562
	Yok	80 (%80)	84 (%83,2)		

EKT: Elektrokonvülsif, SS: Standart sapma

**Tablo 3. Velayet kararında sanrı türleri ve ilaçların karşılaştırılması**

		Vesayet kararı (+) grup (n=100)	Vesayet kararı (-) grup (n=101)	$\chi^2$	p
Sanrı	Var	90 (%90)	61 (%60,4)	23,565	0,000*
	Yok	10 (%10)	40 (%39,6)		
Paranoid-perseküsyon sanrısı	Var	68 (%68)	46 (%45,5)	10,321	0,001*
	Yok	32 (%32)	55 (%54,5)		
Grandiyöz sanrı	Var	37 (%37)	27 (%26,7)	2,441	0,118
	Yok	63 (%63)	74 (%73,3)		
Referans sanrısı	Var	17 (%17)	6 (%5,9)	6,065	0,014*
	Yok	83 (%83)	95 (%94,1)		
Mistik sanrı	Var	6 (%6)	5 (%5)	0,107	0,744
	Yok	94 (%94)	96 (%95)		
Bizar sanrı	Var	9 (%9)	2 (%2)	4,787	0,029*
	Yok	91 (%91)	99 (%98)		
Valproik asit	Var	63 (%63)	37 (%37,6)	12,943	0,000*
	Yok	37 (%37)	63 (%62,4)		
Lityum	Var	31 (%31)	51 (%50,5)	7,907	0,005*
	Yok	69 (%69)	50 (%49,5)		
Antipsikotik	Var	93 (%93)	72 (%71,3)	16,113	0,000*
	Yok	7 (%7)	29 (%28,7)		

\*p&lt;0,05

hastalarının yaş ortalamasının 45,8 yıl olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar, hastalık süresinin uzamasının VK'yi artırdığını düşündürülebilir.

Sonuçlarımıza göre medeni durum ve istihdamın VK ile ilişkili olduğu tespit edildi. VK'li hastaların %28'i evli, %30'u boşanmış, %42'si bekarı. Sonuçlarımıza benzer şekilde ruhsal bozukluğu olan kişilerde boşanmanın yaygın olduğu ve BB hastalarında boşanma ve ayrılma olasılığının genel nüfusa göre iki ila üç kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir<sup>10</sup>. Sonuçlarımız BB'nin yüksek boşanma oranı ve zayıf evlilik uyumu ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. Ancak zayıf evlilik uyumu BB'de nökslere ve kötü prognoza neden olabilir ve bu durum çalışmamızda VK oranlarının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, VK'li 61 yetişkin hastanın incelendiği güncel bir çalışmada hasta grubunun %37'sinin bekar olduğu, bu grubun ise yalnızca %9'unun evli olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, VK'nin zayıf sosyal desteğe yol açabileceği şeklinde yorumlanabilir<sup>11</sup>.

VK'li grubun %76'sı işsizdi. Bir meta-analize göre BB uzun vadede iş durumuna olumsuz etkide bulunmaktadır, ancak insanların %60'a kadarı çalışıyor olabilir<sup>12</sup>. Sonuçlarımıza göre VK'siz grubun %47,5'i işsizdi ve bu oran VK'li gruba göre daha düşüktü. BB ile ilişkili fonksiyonel kayıpların boyutu büyüktür. Sonuçlarımız ışığında işlevselliğin düşük olması işsizliğe işaret etmektedir ve bu durum BB hastalarında vesayet

ihtiyacı ile de ilişkili olabilir. Çalışmamızın sonuçlarından biri VK ile ekonomik gelir, cinsiyet, eğitim düzeyi ve çocuk varlığı arasında herhangi bir ilişkinin olmamasıydı. Akıncı ve ark.<sup>9</sup> yasal temsilci zorunluluğuna ilişkin önerilerinde cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu ve sosyal gelir gibi sosyodemografik değişkenler arasında bir fark bulamamışlardır.

Çalışmamızda depresif dönemlerin başlangıç yaşı ve depresif dönemler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. Ancak VK'li grupta manik dönem sayısı, hastalık süresi ve hastanede kalış süresi daha yüksekti. Nüks dönemlerinin ilerleyici işlev bozukluklarına yol açtığı ve daha fazla atak sayısının BB'de kötü prognozla bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca atak sayısı hastaneye yatış sayısını da artırmaktadır. Daha önce Akıncı ve ark.<sup>9</sup> vasi tavsiye edilen BB hastalarında anlamlı olarak daha fazla manik ve karma dönem ve daha fazla hastanede kalış süresi saptamışlardır. Daha önce yapılan araştırmalarda da epizot sayısının ve bunların tekrarlama oranının yüksek olmasının kısıtlama kararı açısından önemli olduğu bildirilmiştir<sup>1,5,13</sup>.

Bu çalışma tıbbi komorbidite varlığının VK ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda VK gerektirenlerin %39'unda tıbbi ek hastalık mevcuttu. Bu hastaların %16'sında hipertansiyon/koroner arter hastalığı, %8'inde diyabet ve %6'sında hipotiroidi vardı. Yakın zamanda yapılan bir incelemeye göre BB, BB'li hastalarda kronik düşük dereceli enflamasyon ve

kardiyovasküler hastalık, diyabet ve obezite gibi çeşitli tıbbi komorbiditelerle ilişkilidir<sup>14</sup>. Bununla birlikte, metabolik hastalık ve obezite, semptomların şiddetinin artması ve tedavi yanıtının kötü olmasıyla ilişkilidir. Böylece BB'de yaşam beklentisinin azaldığı görülmektedir<sup>14</sup>. Bu sonuçları, BB'de tıbbi komorbiditenin kötü prognozla, kötü prognoz ise bu hastalarda daha yüksek oranda vesayet gereksinimiyle ilişkili olduğu şeklinde yorumlayabiliriz. BB hastalarına vasi atanıp atanmayacağına karar verirken eşlik eden psikiyatrik bozuklukların göz önünde bulundurulması önemlidir. Çalışmamıza göre VK olanların %12'sinde psikiyatrik eş hastalık, VK olmayanların ise %7'sinde psikiyatrik eş hastalık mevcuttu. Ayrıca VK ile psikiyatrik ek tanı, alkol ve madde kullanım bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Vieta ve ark.<sup>15</sup> BB'de psikiyatrik komorbidite oranının %31 olduğunu ve psikiyatrik komorbiditenin tedaviye yanıtı ve prognozu olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu BB için sık görülen bir komorbiditedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine Akıncı ve ark.<sup>9</sup> vasi gerektiren BB hastalarında alkol ve madde kullanım bozukluğu oranının daha yüksek olduğunu ve psikiyatrik eş hastalık varlığının vasi atanma olasılığını 11 kat artırdığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları ile Akıncı ve ark.'nın<sup>9</sup> çalışması arasındaki fark, çalışmamızın retrospektif tasarımıyla açıklanabilir. Retrospektif tasarımı nedeniyle hastalarla görüşme yapamadık ve hastaların verileri kaybolmuş olmasıyla bulunmaktadır.

Hastaların son ataklarındaki psikotik özellikler Tablo 3'te sıralandı. Sonuçlarımıza göre VK'li hastaların %90'ının hastaneye yatışlarının son evresinde psikotik sanrılar yaşadığı ve bunun VK ile ilişkili olduğu tespit edildi. BB'de psikotik belirtilerin varlığı kötü prognoza ve düşük işlevselliğe işaret etmektedir<sup>16</sup>. Sonuçlarımıza göre VK ile paranoid-perseküsyon, referans ve tuhaf sanrı türleri arasında ilişki vardı. Mistik ve büyüklük sanrı türleri arasında hiçbir ilişki gösterilmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma BB hastalarının %73,8'inde yaşam boyu psikotik semptom öyküsü bulunduğunu ve bu hastaların %68,9'unda sanrılarının görüldüğünü göstermiştir. Ancak psikotik belirtileri olan hastaların hastalık başlangıç yaşlarının daha erken olduğu ve manik atakla hastaneye yatış sayılarının daha fazla olduğu görüldü<sup>17</sup>. Dolayısıyla BB'deki psikotik özelliklerin kısıtlama kararını etkileyebileceğini söyleyebiliriz ve çalışmamız da bu konuda literatürü desteklemektedir.

VK-lityum tedavisi ile VK-VPA tedavisi arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Sonuçlarımıza göre vesayet gerektiren hastaların %69'u lityum kullanmazken, %63'ü VPA kullanmaktaydı. Önceki çalışmalar lityum tedavisinin BB'de nüksetme riskini azalttığını göstermişti. Bir meta-analize göre, nüksetmelere

sekonder kronik kalıcı bozulma nedeniyle uzun süreli lityum tedavisi önerilmiştir. Bu nedenle uzun süreli lityum tedavisine geç başlamak yerine daha erken başlanmalıdır<sup>18</sup>. Bu çalışmada VK'li hastaların çoğunluğu lityum kullanmıyordu. Bu sonuçları VK gerektiren hastaların daha az lityum kullanarak daha sık nüks yaşadıkları ve bu şekilde prognoz olumsuz etkilendiği şeklinde yorumlayabiliriz.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı güçlü yönleri ve sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri BB başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda VK'ye ilişkin çok az sayıda araştırmanın bulunmasıdır. Hastanemiz bir ruh sağlığı hastanesi olup, sağlık kurumumuz adli psikiyatri alanında uzmanlaşmıştır. Bu nedenle çalışmamızın katılımcılarının Türkiye'deki BB nüfus açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Çalışmanın sınırlılıklardan biri retrospektif tasarımıdır. Hastaların değerlendirilmesi hastane dosyaları taranarak yapıldı. Hastaları yüz yüze değerlendiremedik. İkincisi, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü. VK sürecinde birçok değişkenin inceleneceği ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

Sonuç olarak, vesayet gerekliliği ile medeni durum, çalışma durumu, hastalık süresi, hastanede yatış sayısı ve süresi, toplam atak ve manik atak sayısı, tıbbi komorbidite, EKT öyküsü, psikotik sanrı varlığı ve tedavi türü arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Çalışmamızın bundan sonraki çalışmalara yol göstereceğine ve BB hastalarının kısıtlanma kararına ilişkin muayene sürecinde klinisyenlere yardımcı olacağına inanıyoruz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için onay, Erenköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 4 Ekim 2021 tarih ve 34 onay numarası ile verildi.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.K., F.İ., M.A., H.K., S.Ç., Y.S.F., Konsept: F.K., F.İ., Dizayn: F.K., F.İ., Veri Toplama veya İşleme: F.K., M.A., H.K., S.Ç., Y.S.F., Analiz veya Yorumlama: F.K., M.A., H.K., S.Ç., Y.S.F., Literatür Arama: F.K., F.İ., M.A., H.K., S.Ç., Y.S.F., Yazan: F.K., F.İ., M.A., H.K., S.Ç., Y.S.F.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.



**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Sercan M: Yurttaşlık Hukukunda (Medeni Hukuk) Adli Psikiyatri. Adli Psikiyatri Uygulama Kılavuzu, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, Tuna Matbaacılık, 2007.
2. Türkcan S: Yeşilbursa D: Adli Psikiyatri. Psikiyatri Temel Kitabı. (Eds Köroğlu E, Güleç C): 937-44. Ankara, Hekim Yayın Birliği, 2007.
3. Soysal H: Adli Psikiyatri Güncellenmiş Basım, İstanbul, Özgür Yayınları, 2012.
4. Kaçak N: Yeni İçtihatlarla Türk Medeni Kanunu (2nd ed). Ankara, Seçkin Yayıncılık, 2007.
5. Özden SY: Adli Psikiyatri, İstanbul, 3P PharmaPublication Planning, 2007.
6. Duman ÖY, Göka E. Yeni Türk Medeni Yasası ve psikiyatri. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi. 2002;10:25-32.
7. Melamed Y, Doron I, Shnitt D. Guardianship of people with mental disorders. Soc Sci Med. 2007;65:1118-23.
8. Gokceimam PS, Sunbul EA, Gokbakan AM, Ozel ME, Kurban RD, Askin R. Bir Psikiyatri Dal Hastanesi Sağlık Kuruluna vesayet uygunluğu açısından gönderilen kişilerin değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Derg. 2019;20:627-35.
9. Akıncı E, Öncü F, Ger C, Sabuncuoğlu M, Kırmızı A, Eradamlar N. Clinical and Sociodemographic Characteristics That Affect the Recommendation for Assignment of A Legal Representative in Patients With Bipolar Disorder. Turk Psikiyatri Derg. 2017;28:144-55.
10. Rusner M, Carlsson G, Brunt DA, Nyström M. The paradox of being both needed and rejected: the existential meaning of being closely related to a person with bipolar disorder. Issues Ment Health Nurs. 2012;33:200-8.
11. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2013;128:179-93.
12. Ricotta DN, Parris JJ, Parris RS, Sontag DN, Mukamal KJ. The Burden of Guardianship: A Matched Cohort Study. J Hosp Med. 2018;13:595-601.
13. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar hekimlerin karşılaştığı adli ve psikiyatrik problemler. Sempozyum Dizisi. 2008;62:41-8.
14. Sinha A, Shariq A, Said K, Sharma A, Jeffrey Newport D, Salloum IM. Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2018;20:36.
15. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. Bipolar Disord. 2001;3:253-8.
16. Hua LL, Wilens TE, Martelon M, Wong P, Wozniak J, Biederman J. Psychosocial functioning, familiarity, and psychiatric comorbidity in bipolar youth with and without psychotic features. J Clin Psychiatry. 2011;72:397-405.
17. van Bergen AH, Verkooijen S, Vreeker A, Abramovic L, Hillegers MH, Spijker AT, et al. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. Psychol Med. 2019;49:2036-48.
18. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161:217-22.



# Puerarin AML-12 Hücrelerinde Metotreksatın Neden Olduğu Hepatotoksisiteden Korur

Puerarin Protects from Methotrexate Induced Hepatotoxicity in AML-12 Cells

Melek AKINCI<sup>1</sup>, Çağatay OLTULU<sup>2</sup>, Elvan BAKAR<sup>3</sup>, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Edirne; Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Puerarinin (PR) metotreksat (MTX) nedenli hepatotoksisite üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız AML-12 hücre hattında kontrol, PR, MTX, PR+MTX olacak şekilde dört grup olarak planlandı. Hücre hatlarına uygulanacak madde konsantrasyonları MTT yöntemi ile belirlendi. Oksidatif stresi irdelemek amacıyla süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PZR) analizi ile ölçüldü. MTX'in neden olduğu hepatotoksisitede ve PR'nin hepatoprotektif etkilerinde apoptoz yolaklarının rolünü değerlendirmek amacıyla qRT-PZR analizi ile kaspaz-3 (Cas-3), Cas-9, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1, Bax, Bcl-2, p53, ikinci mitokondri türevli kaspaz aktivatörü/doğrudan apoptoz bağlayıcı protein inhibitörü (smac/DIABLO), topoizomeraz (Top) I, Top II gen ekspresyonları incelendi.

**Bulgular:** MTX SOD üzerinden antioksidan savunmayı zayıflattı, fakat serbest radikal artışı nedeni ile katalaz ve glutatyon ekspresyonunu artırdı. PR+MTX grubunda, MTX grubuna göre, SOD ekspresyonu arttı, katalaz ve glutatyon ekspresyonları azaldı. PR grubunda, Cas-9, Apaf-1 ve Top I gen ekspresyon düzeyleri azaldı. PR+MTX grubunda PR uygulaması Bax, p53 ve smac/DIABLO ekspresyonunu artırarak ve Bcl2 ekspresyonunu azaltarak hasarlı yapıların apoptozla ortadan kaldırılmasını sağladı.

**Sonuç:** PR, MTX'in neden olduğu hepatotoksisiteyi antioksidan etkileri ve apoptoz yolaklarındaki olumlu etkileri ile hafifletmiştir. Fakat PR MTX'e bağlı gelişen DNA'daki çift iplik hasarını önleyemediği ve PR grubunda Top I ekspresyonunda artış geliştiği için, farklı doz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Metotreksat, puerarin, hepatoprotektif, oksidatif stres, apoptoz

## ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to look into the effects of puerarin (PR) on methotrexate (MTX)-induced hepatotoxicity *in vitro*.

**Materials and Methods:** We designed our research with four groups in the AML-12 cell line: control, PR, MTX, and PR+MTX groups. Administered concentration levels to the cell lines were determined with the MTT test. To investigate oxidative stress, the expression levels of glutathione, superoxide dismutase, and catalase were determined with quantitative real-time-polymerase chain reaction (qRT-PCR) analysis. To evaluate the role of apoptosis pathways in MTX induced hepatotoxicity and the hepatoprotective effects of PR, gene expressions of caspase 3 (Cas-3), Cas-9, apoptotic protease activating factor-1, Bcl-2, Bax, p53, second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis-binding protein (smac/DIABLO), topoisomerase (Top) I, and Top II were investigated with qRT-PCR.

**Results:** MTX impaired the antioxidant defense through SOD but elevated the expression of catalase and glutathione due to an increase in free radicals. In the PR+MTX group, SOD expression increased and catalase and glutathione expression decreased compared to the MTX group. Cas-9, Apaf-1, and Top I gene expression levels were reduced in group PR. In the group of PR+MTX, PR application increased the expression of Bax, p53, and smac/DIABLO while decreasing the expression of Bcl-2, which resulted in the elimination of damaged structures by apoptosis.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Melek AKINCI, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Tel.:** +90 505 896 45 58 **E-posta:** melektamer@trakya.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3879-4232

**Geliş tarihi/Received:** 17.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 11.05.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

**Conclusion:** PR alleviated the hepatotoxicity caused by MTX with its antioxidant effects and positive effects on apoptosis pathways. However, different dose studies are needed because PR could not prevent double-strand damage in DNA due to MTX and there is an increase in Top I expression in the PR group.

**Keywords:** Methotrexate, puerarin, hepatoprotective, oxidative stress, apoptosis

## GİRİŞ

Dünyada ikinci ölüm nedeni olan kanser, hücrel homeostazis ve fonksiyonun geri dönüşümsüz bozulmasıyla karakterize heterojen bir hastalıktır. Kanser tedavisi seçenekleri arasında ameliyat, kemoterapi, radyasyon ve palyatif bakım yer almaktadır<sup>1</sup>. Kemoterapi, kanseri tedavi etmek için kemoterapi ilaçlarının kullanılmasıdır. Metotreksat (MTX), farklı malignitelerin ve psoriatik dermatomiyozit ve romatoid artrit gibi otoimmün bozuklukların tedavisinde kullanılan antineoplastik ve immünoşüpresif bir ajandır<sup>2</sup>. Bir folat antagonisti olan MTX, dihidrofolat redüktazı kompetitif olarak inhibe ederek nükleik asit sentezini etkiler<sup>3</sup>.

Etkili ve yaygın olarak kullanılan kanser tedavilerinden kemoterapötik ilaçlar sitotoksik yan etkilere yol açmaktadır. Düşük doz MTX alan kişilerde hepatotoksisite, nefrotoksisite, testis fonksiyon bozukluğu ve kardiyotoksisite gibi ciddi yan etkiler belgelenmiştir<sup>2</sup>. Alkol alımı, anormal karaciğer enzim düzeyleri, karaciğer hastalığı öyküsü ve obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi kronik bozuklukların varlığı, MTX'in neden olduğu hepatotoksisite riskini artırır<sup>4</sup>. MTX'in kan aminotransferaz düzeylerini yükselttiği bilinmektedir ve uzun süreli MTX tedavisinin fibrozis, yağlı karaciğer hastalığı ve sirozun başlangıcı ile ilişkisi bulunmuştur<sup>5</sup>. MTX'in neden olduğu hepatotoksisitenin mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar oksidatif stres ve enflamasyonun önemli faktörler olduğunu öne sürmektedir. Çalışmalar, aşırı reaktif oksijen türlerinin ve nitrik oksitin yetersiz antioksidan savunmayla birleştiğinde, MTX'in neden olduğu karaciğer hasarının gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir<sup>2</sup>. Bu nedenle antioksidan ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip doğal ürünlerin, MTX'in neden olduğu hepatotoksisiteyi potansiyel olarak azaltabileceği öne sürülmüştür<sup>2</sup>. Bir izoflavon glikozit olan puerarin (PR), geleneksel Çin tıbbında karaciğer hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan *Pueraria lobata*'da bulunan primer antioksidandır. Çeşitli çalışmalarda PR'nin karaciğer üzerindeki olumlu etkileri bulunmuştur. Örneğin; PR, sıçanlarda karbon tetraklorür ile oluşturulan deneysel bir karaciğer hasarı modelinde hepatoprotektif etkiler göstermiştir<sup>6</sup>. Chen ve ark.'nın<sup>7</sup> sıçanlar üzerinde yaptığı bir başka deneysel çalışmada (2013), PR'nin kronik alkol tüketimiyle tetiklenen karaciğer hasarını onardığı bildirilmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak çalışmamızda oksidatif stres, apoptoz ve DNA hasarını da dikkate alarak PR'nin MTX ile birlikte AML-12 hücre hattında karaciğer hasarına etkilerini araştırdık.

Araştırmamızda PR'nin MTX'in hepatotoksik etkileri üzerindeki koruyucu etkisi incelenmiştir. Glutasyon (GSH), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri ve genleri kodlayan kaspaz-3 (Cas-3), kaspaz-9 (Cas-9), apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1), Bcl-2, Bax, p53, ikinci mitokondri türevli kaspaz aktivatör/düşük pI'li (smac/DIABLO) apoptoz bağlayıcı proteinin direkt inhibitörü ve Top I ve Top II proteinleri araştırıldı. Böylece apoptozda rol oynayan yollar arasındaki etkileşimler ve bunların nükleer gen ekspresyonu üzerindeki etkileri araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Gruplar

Çalışmamız kontrol grubu, PR grubu, MTX grubu ve PR+MTX grubu olmak üzere 4 gruptan oluştu.

### Kimyasallar

Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) (320-026-CL), HAMS F 12 (318-010-CL) ve trypsin/EDTA (325-542-EL), Multicell'den (Wisent Bioproducts, St-Bruno, QC, Kanada) satın alındı. Dulbecco'nun modifiye Eagle medyum (DMEM) (320-026-CL), penisilin-streptomisin (Gibco 15070063), fetal sıçır serumu (FBS) (Gibco 26140079) ve L-glutamin (Gibco 25030081) Gibco'dan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) temin edildi. Tiazolil Mavi Tetrazolyum Bromür (MTT), Biocompare'den (New York, ABD) alındı. Dimetil sülfoksit (DMSO) (Merck 67-68-5) ve Fosfat tamponlu salin (PBS) (Merck 524650), Merck-Millipore'dan (Darmstadt, Almanya) elde edildi. PureLink RNA Mini Kiti (121-830-18A), Invitrogen'den (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) alındı. SYBR Select Master Mix ve Yüksek Kapasiteli cDNA Reverz Transkripsiyon Kiti (8368814), Applied Biosystems'den (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) sağlandı.

PR ve MTX çözeltileri %0,01 DMSO içeren sulu çözelti içerisinde, PR+MTX karışımı ise 1:1 oranında hazırlandı.

### Hücre Kültürü

AML-12 (alfa fare karaciğeri 12) hücreleri, 3 aylık bir farenin normal karaciğerinden izole edilen hepatositlerdir. AML-12 (ATCC®, CRL-2254™), %5 ısıyla inaktive edilmiş FBS; 100 IU/mL penisilin, 10 mg/mL streptomisin ve %1 L-glutamin içeren besin ortamı, 1:1 oranında EMEM, DMEM, HAMS F12 şişelere ekilir ve

37 °C'de %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatöre yerleştirilir. Çalışmamız 5. pasajda başlayıp 12. pasajda sona erdi.

### MTT Yöntemiyle Dozun Belirlenmesi

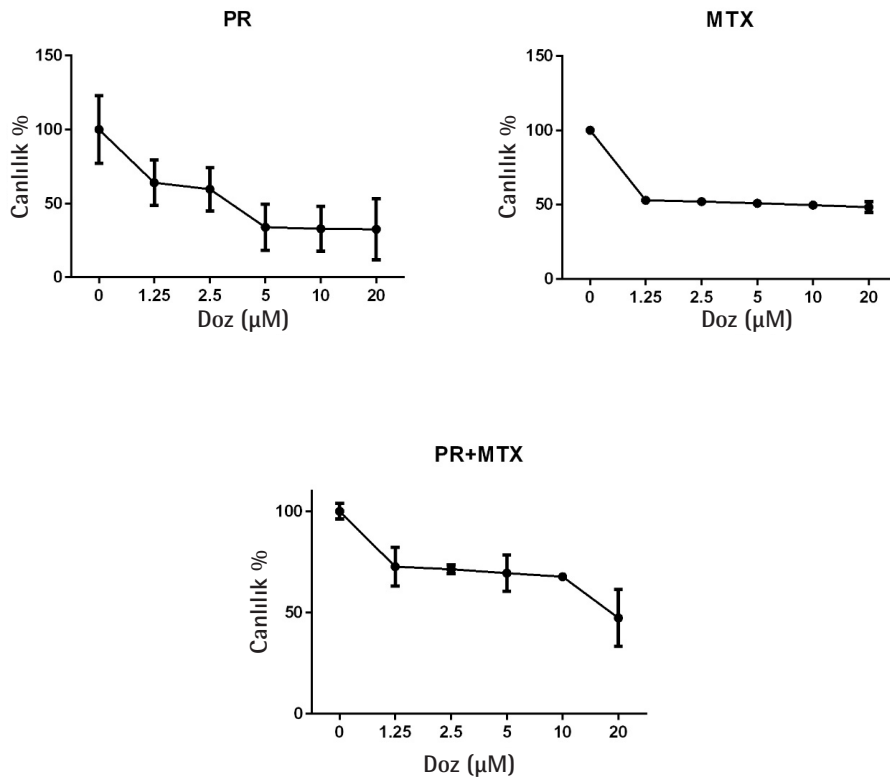
Çalışmada kullanılacak tüm grupların IC<sub>50</sub> değerlerini belirlemek için 96 kuyucuklu plaklara, her kuyucukta 1x10<sup>6</sup> hücre olacak şekilde 180 µL AML-12 hücresi ekildi. Hücrelerin plaka kuyucuklarına yapışmasını sağlamak için 24 saat inkübasyona bırakıldılar. Kontrol grubu dışındaki tüm gruplara tüm maddeler uygulanmış olup, dozları Şekil 1'de gösterilmiştir (20 µL hacimde). Daha sonra tüm gruplar 24 saat süreyle inkübatörde (37 °C, %5 CO<sub>2</sub>) bırakıldı. Kontrol grubuna %0,01 DMSO içeren sulu çözelti uygulandı. %0,01 DMSO içeren sulu PR ve MTX çözeltileri hazırlandı. 1:1 (v/v) oranında PR ve MTX birleştirildi. Her kuyucuğa 20 µL MTT (5 mg/mL) solüsyonu verildi. Formazan kristallerini çözmek için 3 saat sonra 200 µL %0,01 DMSO ilave edildi. Emilim değeri, 492 nm'de bir mikropilaya tarayıcı (Thermo Scientific Multiskan Go) kullanılarak hesaplandı. Kontrol grubunun %100 canlı olduğu kabul edildi ve IC<sub>50</sub> dozu probit analizi ile hesaplandı. MTT testi tüm gruplarda dört tekrarlı olarak yapıldı.

### RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

AML-12 hücreleri, her kuyucukta 3x10<sup>6</sup> hücre olacak şekilde kültür plakalarına 3 kez ekildi. 24 saat sonra deney gruplarının kimyasal uygulamaları AML-12 hücrelerine IC<sub>50</sub> dozunda 24 saat süreyle uygulandı. Elde edilen hücrelerden RNA izole edildi (PureLink RNA Mini Kit). Elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflık değerleri nanodrop (NaNoQ OPTIZEN) ile belirlendi. RNA örneklerinden (yüksek kapasiteli cDNA reverz transkripsiyon kiti) cDNA sentezi gerçekleştirildi.

### qRT-PZR Analizi

SOD, CAT, GSH ile ilişkili hücrelerin enzim ekspresyonları ve Cas-3, Cas-9, Apaf-1, Bax, Bcl-2, p53, smac/DIABLO, Top I, Top II ile ilişkili hücrelerin gen ekspresyonlarının kantitatif gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PZR) analizi için SYBR Select Master Mix'in Quant Studio 6 Flex cihazı kullanıldı. PZR koşulları şu şekilde belirlendi: 1 döngü, 50 °C'de 2 dakika ve 95 °C'de 10 dakika, ardından denatürasyon için 50 döngü, 95 °C'de 15 saniye ve tavlama ve uzatma için 60 °C'de 1 saniyeydi. mRNA ekspresyon seviyeleri karşılaştırmalı eşik döngüsü (2-ΔΔCt) yöntemi (Kullanıcı Bülteni 2, Applied Biosystems) ile



**Şekil 1.** Her tedavi grubunun MTT tahlil sonuçları. Dikey çubuklar standart sapmayı temsil etmektedir (n=4, ortalama±standart sapma) (canlılık %'si=Örneklem absorbans ortalaması/kontrol absorbans ortalaması × 100)

PR: Puerarin, MTX: Metotreksat, PR+MTX: Puerarin+metotreksat kombinasyonu

analiz edildi. GSH gen dizilerinin bir kopyasını elde etmek için Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nden "Nükleotid" seçildi. Daha sonra ilgili organizma/gen adı arama kutusuna girilerek FASTA belirlenerek ilgili genler dizayn edildi. Deney grupları kontrol grubuyla karşılaştırılarak gen ekspresyonundaki rölatif kat değişimleri hesaplandı ve  $\beta$ -aktin mRNA ifadesine normalize edildi (Tablo 1).

### İstatistiksel Analiz

MTT testi ile elde edilen canlılık yüzde verilerine probit analizi uygulanarak  $IC_{50}$  değeri hesaplandı.  $IC_{50}$  dozlarında AML-12 hücre hattının 24 saat süreyle AML-12 hücrelerine uygulanmasının ardından, gen ekspresyonlarının rölatif kat değişim değerlerine one-way ANOVA testi ve post-hoc Tukey uygulandı.  $P<0,05$ 'teki değerler anlamlı kabul edildi. Probit analizi ve ANOVA testi Statistical Package for the Social Sciences 20 yazılımı (IBM) ile yapıldı.

### BULGULAR

PR, MTX ve PR+MTX kombinasyonunun AML-12 hücre hatlarının canlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için 24 saatlik bir süre boyunca MTT analizleri yapıldı. MTT tahli

sonuçları, AML-12 hücre hattının 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda PR, MTX ve PR+MTX kombinasyonuna maruz bırakılmasının, Şekil 1'de gösterildiği gibi, doza bağlı olarak hücre canlılığında bir azalmaya neden olduğunu gösterdi.  $IC_{50}$  dozları PR'de 3,28  $\mu$ M, MTX'te 7,97  $\mu$ M ve PR+MTX'de 18,98  $\mu$ M olarak belirlendi.

PR uygulaması SOD ekspresyon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede artırdı ( $p<0,0001$ ). MTX uygulaması SOD ekspresyonunda kontrol grubuna göre anlamlı artışa yol açsa da ( $p<0,01$ ), PR grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,0001$ ). PR grubuyla karşılaştırıldığında PR+MTX grubunda SOD ekspresyon düzeyleri anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,0001$ ). PR+MTX ve MTX grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, Şekil 2A'da gösterildiği gibi SOD ifadesi PR+MTX'te daha yüksekti.

Kontrol, MTX ve PR grupları arasındaki CAT ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, MTX grubunda CAT ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ortaya çıktı ( $p<0,0001$ ). Kontrol ve PR gruplarıyla karşılaştırıldığında PR+MTX grubu, Şekil 2B'de gösterildiği gibi anlamlı ölçüde daha yüksek düzeyde CAT ekspresyonu sergiledi (sırasıyla;  $p<0,0001$  ve  $p<0,001$ ).

GSH ekspresyon düzeylerinin istatistiksel analizi, MTX uygulanan gruplarda hem kontrol hem de PR gruplarına göre bir artış olduğunu ortaya çıkardı ( $p<0,0001$ ). Kontrol grubuna göre PR uygulaması, Şekil 2C'de gösterildiği gibi GSH ekspresyon düzeylerini artırdı ( $p<0,01$ ).

Cas-3 gen ekspresyonu PR ( $p<0,0001$ ), MTX ( $p<0,05$ ) ve PR+MTX ( $p<0,0001$ ) gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. MTX uygulaması, PR grubuyla karşılaştırıldığında Cas-3 gen ekspresyonunu anlamlı düzeyde azalttı ( $p<0,0001$ ). Cas-3 gen ekspresyonu PR+MTX grubunda PR grubuna göre daha yüksek belirlendi ( $p<0,0001$ ) (Şekil 2D).

MTX uygulamasıyla Cas-9 gen ekspresyonu kontrol grubu ve PR grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ( $p<0,0001$ ). PR+MTX grubunda Cas-9 gen ekspresyonu MTX grubuna göre azalsa da bu fark anlamlı değildi. Cas-9 gen ekspresyonu PR+MTX grubunda PR grubuna göre daha yüksekti ( $p<0,0001$ ). PR tek başına uygulandığında Cas-9 gen ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 2E).

Kontrol ve PR grupları ile karşılaştırıldığında MTX uygulaması Apaf-1 gen ekspresyonunu anlamlı düzeyde artırdı ( $p<0,0001$ ). Apaf-1 gen ekspresyonu PR+MTX grubunda MTX grubuna göre azalsa da bu fark anlamlı değildi. Kontrol ve PR grupları ile karşılaştırıldığında PR+MTX grubunda Apaf-1 gen ekspresyonu daha yüksekti ( $p<0,0001$ ) (Şekil 2F).

Bax gen ekspresyonu PR uygulamasıyla kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ( $p<0,0001$ ). MTX uygulaması Bax gen ekspresyonunu PR grubuna göre azalttı ( $p<0,0001$ ). PR+MTX

**Tablo 1. qRT-PZR analizi için değerlendirilen genlerin primer dizimleri**

Gen	Primer dizimler (ileri/geri)
SOD	F: AGCTGCACCACAGCAAGCAC <sup>8</sup> R: TCCACCACCCTTAGGGCTCA
CAT	F: TCCGGGATCTTTTAACGCCATTG <sup>9</sup> R: TCGAGCACGGTAGGGACAGITCAC
GSH	F: ACTTGGAAGCTCTCTCTGA R: AGGCACTAGAACCTGCTGGA
Cas-3	F: GGATTTGAGACAGACAGTGG <sup>10</sup> R: CATGGGATCTGTTCTTTGC
Cas-9	F: GAGTCAGGCTCTTCCTTTG <sup>10</sup> R: CCTCAAAGCTCAAGAGCAC
Apaf-1	F: GATATGGAATGTCTCAGATGGCC <sup>11</sup> R: GGCTGTGAGGACTCCCA
Bax	F: TTCATCCAGGATCGAGCAGA <sup>10</sup> R: GCAAAGTAGAAGGCAACG
Bcl-2	F: ATGTGTGTGGAGAGCGTCAA <sup>10</sup> R: ACAGTCCACAAAGGCATCC
p53	F: CACGAGCGTCTCAGATAGC <sup>10</sup> R: ACAGGCACAAACACGCACAAA
Smac/DIABLO	F: CTCTGTGGCTGAGGGTTGAT <sup>12</sup> R: TTGTAGATGATGCCACAGG
Top I	F: TCATACTGAACCCAGCTCC <sup>10</sup> R: GTCCTGCAAGTCTGTTC
Top II	F: CTTCTCTGATATGGACAAACATAAGATTCC <sup>10</sup> R: GGACTGTGGGACAACAGGACAATAC

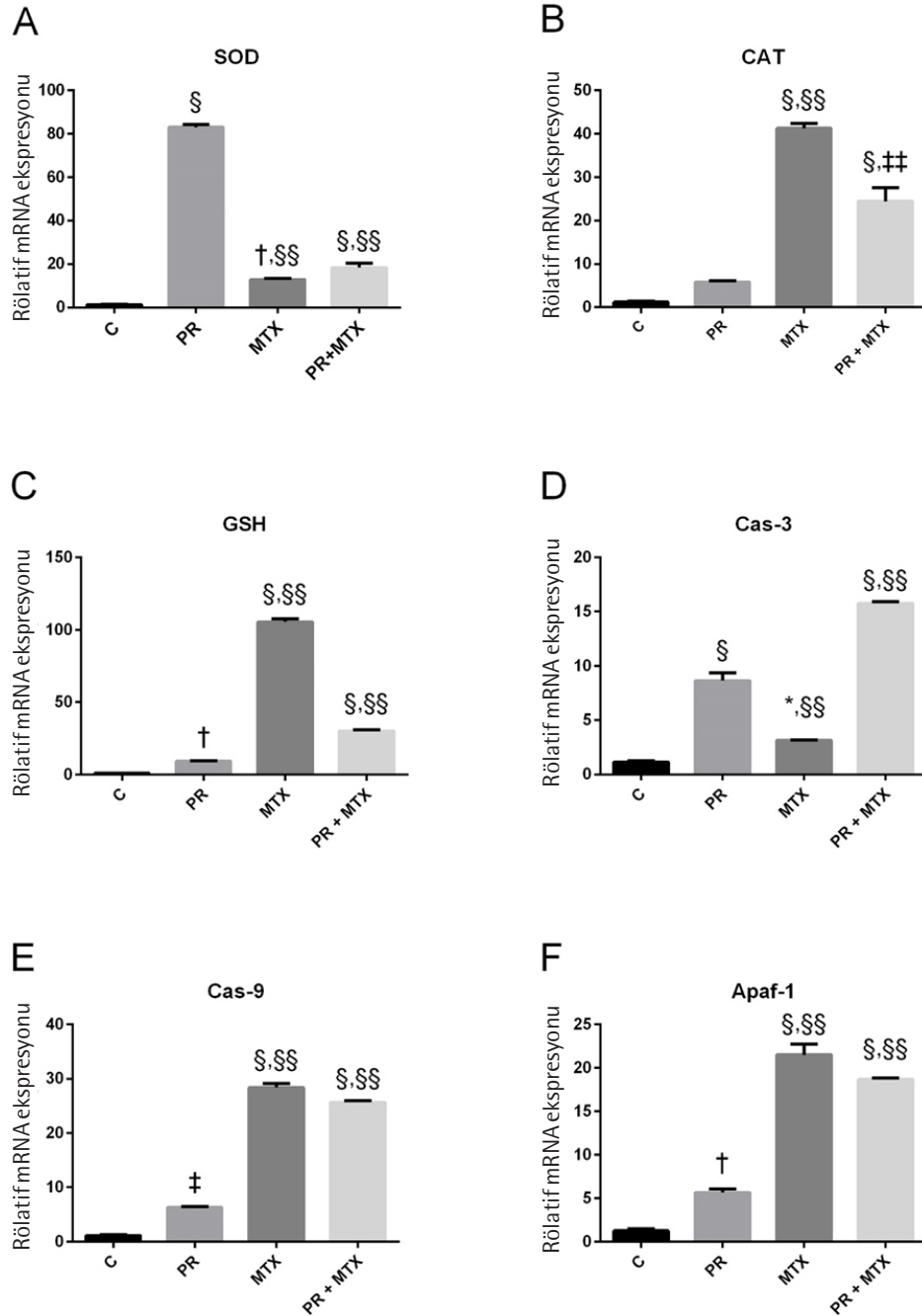
qRT-PZR: Kantitatif gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu, Cas: Kaspaz

grubunda Bax gen ekspresyonu kontrol grubuna göre daha yüksek ( $p<0,05$ ), PR grubuna göre ise anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,0001$ ) (Şekil 3A).

MTX uygulaması Bcl-2 ekspresyonunu PR grubuna göre anlamlı derecede arttırdı ( $p<0,001$ ). Bcl-2 ekspresyonu PR grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ) (Şekil 3B).

PR ve MTX uygulamaları p53 gen ekspresyonunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttırdı. Bu artışın istatistiksel anlamlılığı PR grubu ve MTX grubunda  $p<0,001$ , PR+MTX



Şekil 2. SOD (A), CAT (B), GSH (C), Cas-3 (D), Cas-9 (E) ve Apaf-1 (F) rölatif mRNA ekspresyonu

\*Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında  $p<0,05$ , †:  $p<0,01$ , ‡:  $p<0,001$ , §:  $p<0,0001$ .

\*\*PR grubuyla karşılaştırıldığında  $p<0,05$ , ††:  $p<0,01$ , ‡‡:  $p<0,001$ , §§:  $p<0,0001$ .

C: Kontrol grubu, PR: Puerarin grubu, MTX: Metotreksat grubu, PR+MTX: Puerarin+Metotreksat kombinasyon grubu

grubunda  $p < 0,0001$  olarak belirlendi. p53 üzerindeki gen ekspresyonunun PR+MTX grubunda PR grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,0001$ ) (Şekil 3C).

PR uygulaması smac/DIABLO gen ekspresyon düzeyini kontrol grubuna göre artırdı ( $p < 0,0001$ ). PR+MTX grubunda smac/DIABLO gen ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ). PR+MTX grubunda smac/DIABLO gen ekspresyon düzeyi PR grubuna göre daha düşüktü ( $p < 0,0001$ ). PR MTX ile uygulandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da smac/DIABLO gen ekspresyon düzeyinin MTX grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 3D).

Top I gen ekspresyonu MTX uygulamasıyla kontrol grubu ve PR grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,05$ ). PR+MTX grubunda MTX grubuna göre Top I ekspresyonunda azalma gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. PR grubunda Top I gen ekspresyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksekti ( $p < 0,01$ ) (Şekil 3E).

PR ve MTX uygulamaları Top II gen ekspresyonunu kontrol grubuna göre arttırdı. Bu artışın istatistiksel anlamlılığı PR grubunda  $p < 0,01$ , MTX grubunda  $p < 0,001$ , PR+MTX grubunda  $p < 0,0001$  olarak belirlendi. Top II ekspresyonu PR+MTX grubunda PR grubuna göre daha yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Şekil 3F).

## TARTIŞMA

Sonuçlarımıza göre PR uygulamasının *in vitro* olarak MTX kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisi vardır. Çalışmamız PR'nin MTX ile ilişkili karaciğer hasarı gelişimi üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca araştırmamız, MTX kaynaklı karaciğer hasarının altında yatan mekanizmalara ışık tutarak özgünlüğünü korumaktadır.

SOD ve CAT hücrelerde bulunan antioksidan enzimlerdir. SOD, süperoksit anyonunu  $H_2O_2$ 'ye dönüştürerek uzaklaştırır ve bu da CAT tarafından  $H_2O$ 'ya indirgenir. Önceki araştırmalar MTX'in SOD düzeylerini azaltarak oksidatif strese neden olduğunu ortaya çıkarmıştır<sup>3</sup>. Çalışmamızda PR uygulaması antioksidan etki göstererek SOD ekspresyonunu artırırken, MTX uygulaması PR grubuna göre SOD düzeylerini anlamlı düzeyde azalttı. Literatüre göre PR sinir sistemi hastalıkları, solunum hastalıkları, osteoporoz ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalıkta antioksidan ve anti-enflamatuvar aktiviteyi sağlamaktadır<sup>13</sup>. Ayrıca PR, deneysel çalışmada MTX'in neden olduğu böbrek hasarını hafifletmiştir<sup>14</sup>.

Literatüre göre hücredeki süperoksit anyonu miktarı detoksifikasyon kapasitesini aştığında, CAT aktivitesi artarak antioksidan savunmayı güçlendirir ve CAT, GSH redüktaz aktivitesini arttırarak GSH oluşumuna katkıda bulunur<sup>15</sup>. Hücrelerin hidrojen peroksit maruz bırakılmasının CAT fonksiyonunu arttırdığı da bilinmektedir<sup>16</sup>. Çalışmamızda MTX

uygulamasının hücrenin serbest radikallere maruziyetini ve CAT ekspresyonunu arttırdığı görüldü. MTX ile PR uygulaması CAT seviyelerindeki bu artışı hafifletti.

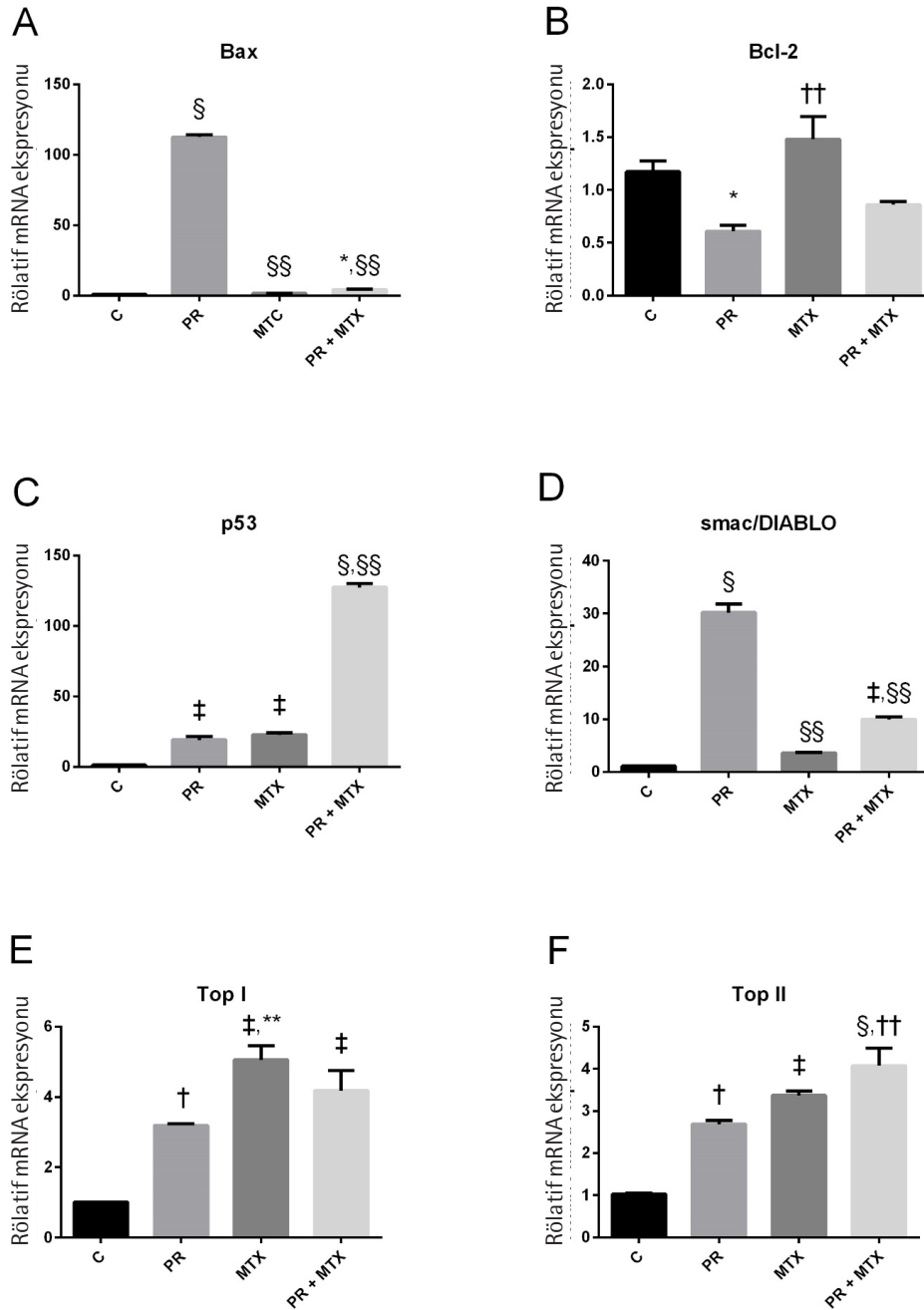
GSH, antioksidan görevi gören düşük molekül ağırlıklı bir tripeptittir. GSH serbest radikallerle birleştiğinde oksitlenmiş glutatyon (GSSG) ve diğer disülfidleri üretir<sup>3</sup>. Oksidatif stresin hastalığa neden olmasını önlemek için yüksek miktardaki serbest radikallere yanıt olarak GSH düzeyleri yükselebilir<sup>17-19</sup>. Araştırmamızda GSH düzeylerinin MTX grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Bu durum, MTX uygulamasıyla seviyeleri artan serbest radikallere tepki olarak gelişti ve hücre, oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olan GSH seviyelerini artırabildi. Bu gruptaki yüksek CAT ekspresyonu aynı zamanda GSH düzeylerinin artmasına da katkıda bulunmuştur<sup>15</sup>. PR+MTX grubunda PR'nin oksidatif strese karşı koruyucu etkisine bağlı olarak GSH düzeylerinin, tek başına MTX uygulanan gruba göre daha düşük olduğu görüldü. Hücreler sürekli olarak serbest radikallere maruz kaldığında, indirgenmiş GSH'nin disülfidlere dönüşmesinin bir sonucu olarak bunların miktarları düşebilir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda MTX uygulamasının karaciğer dokusundaki GSH düzeyini azalttığı gösterilmiştir. GSH eksikliğinin MTX kaynaklı karaciğer dokusu hasarına etki ettiği düşünülmektedir<sup>3</sup>.

Apoptoz, canlı organizmalarda homeostazı sağlayan programlanmış hücre ölümünü ifade etmektedir. Apoptozun düzenlenmesinde genlerin yanı sıra RNA, protein sentezi ve enerji de anahtar rol oynamaktadır. Oksidatif stres ve enflamasyondan etkilenen diyabet, enfeksiyon ve tümör gibi birçok hastalıkta apoptotik yolaktaki anormalliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Hem iç (mitokondriyal) hem de dış yollar apoptozun gelişimine katkıda bulunur. DNA hasarı ve hipoksi, apoptozu tetikleyen hücre içi sinyallerdir. Kemoterapötik ilaçlar, radyasyon gibi dış faktörler ve ölüm reseptörlerinin aktivasyonu hücre dışı sinyallere örnek olarak gösterilebilirler<sup>20</sup>. MTX çeşitli dokularda apoptozu indükler<sup>3</sup>. MTX'in indüklediği apoptoz, kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayarak kanser tedavisinde faydalı bir etkiye sahiptir. Ancak apoptoz yollarındaki anormalliklerin karaciğer de dahil olmak üzere çeşitli organlarda olumsuz etkileri olabilir. Örneğin; bir dizi deneysel araştırmada MTX'in sıçanlara uygulanması, apoptoz mekanizmaları yoluyla karaciğer dokusu hasarına yol açmıştır<sup>3,21</sup>.

Birbirlerini proteolitik şekilde aktive eden kaspazlara sistein proteazlar denmektedir. Cas-9 başlatıcı kaspazlardan biri iken efektör kaspaza örnek olarak Cas-3 verilebilir. DNA onarımı ve replikasyonunda rol oynayan enzimleri etkisiz hale getirirler<sup>20</sup>. Bir hücre apoptoza uğradığında mitokondriden sitokrom-c salınımı artar. Sitokrom-c, Apaf-1 ve ATP, sitozolde "apoptozom" olarak bilinen bir kompleks oluşturur. Cas-9 apoptozom ile ve Cas-3 Cas-9 ile aktive edilir. Araştırmamızda MTX grubunda

Apaf-1 ve Cas-9 ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi. Bu grupta Cas-3 ekspresyon düzeyinin yüksek olmaması yolağın Cas-3'e kadar ilerlemediğini göstermektedir. Sıçanlarda MTX uygulamasıyla oluşturulan deneysel karaciğer hasarı modeli, MTX'in Cas-9 ve Cas-3 aktivitesini artırarak

karaciğer dokusunda apoptoza neden olduğunu göstermiştir<sup>22</sup>. Çalışmamızda, PR ile MTX birlikte uygulandığında hem Apaf-1 hem de Cas-9 gen ekspresyonunun MTX grubuna göre azalması, PR'nin MTX'in neden olduğu hepatotoksositeye karşı koruyucu etkisine işaret etmektedir.



**Şekil 3.** Bax (A), Bcl-2 (B), p53 (C), smac/DIABLO (D), Top I (E) ve Top II (F) rölatif mRNA ekspresyonu

\*Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında  $p < 0,05$ , †:  $p < 0,01$ , ‡:  $p < 0,001$ , S:  $p < 0,0001$ .

\*\*PR grubuyla karşılaştırıldığında  $p < 0,05$ , ††:  $p < 0,01$ , †††:  $p < 0,001$ , S\$:  $p < 0,0001$ .

C: Kontrol grubu, PR: Puerarin grubu, MTX: Metotreksat grubu, PR+MTX: Puerarin+Metotreksat kombinasyon grubu



Bcl-2 ailesi, kaspazlar, p53 ve sitotom-c gibi proteinler apoptozu regüle ederler. Bcl-2 ailesi hem proapoptotik hem de antiapoptotik proteinleri içerir. Çalışmamızda araştırdığımız parametrelerden biri Bax'ın proapoptotik etkiye sahip olması, Bcl-2'nin ise antiapoptotik proteinlerden biri olmasıdır<sup>20</sup>. Çalışmamızda MTX ile birlikte PR uygulaması, kontrol grubuna göre Bax gen ekspresyonunu artırdı ve hasarlı yapıların apoptozunu indükledi. Chen ve ark.'na<sup>23</sup> göre (2012), iskemik pulmoner arter düz kas hücrelerinde PR tedavisi Bax seviyelerini yükselterek apoptozu artırmıştır. Son araştırmalar, izoflavonların ve flavon glikozitlerin, kanser hücrelerinin yok edilmesine katkıda bulunan Bax proteininin üretimini desteklediğini göstermiştir<sup>24,25</sup>.

Çalışmamızda hücre hasarının bir göstergesi olarak, MTX grubunda hücre ölümünü önleyecek şekilde Bcl-2 gen ekspresyon düzeylerinin yükseldiği görüldü. Bu sonuç, daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilen, kronik hepatitli bireylerde kan transaminaz düzeylerine paralel olarak Bcl-2 ekspresyonunun arttığı bulgusuyla desteklenmektedir<sup>26</sup>. Ayrıca otoimmün hepatitli hastaların karaciğerindeki enflamasyon ile Bcl-2 ekspresyon düzeyinin korele olduğu belirlenmiştir<sup>27</sup>. Ek olarak, Bcl-2 düzeylerindeki artış hepatokarsinogenez gelişiminde rol oynamaktadır<sup>28</sup>. Yapılan bir klinik araştırmada hepatit hastalarında antiviral tedavi ile Bcl-2 ekspresyonunun düştüğü tespit edilmiştir<sup>26</sup>. Çalışmamızda MTX+ PR grubunda Bcl-2 gen ekspresyonunun MTX grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. P53, hücrelere hasarlı DNA'yı onarma fırsatı veren bir transkripsiyon ögesidir. Hasar onarılamaz olduğunda Bcl-2'yi baskılamak Bax ve Apaf-1 üretimini artırarak apoptozu tetikler<sup>20</sup>. Çalışmamızda PR+MTX grubunda DNA hasarına karşı bir savunma mekanizmasının sonucu olarak p53 düzeyleri arttı. Hayvanlarda asetaminofenin neden olduğu deneysel hepatotoksisite modeli, p53'ün karaciğer hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir ve bu da bizim sonuçlarımızla tutarlıdır<sup>29,30</sup>.

Yakın zamanda tanımlanmış bir apoptoz protein inhibitörü (IAP) bağlayıcı proteini olan Smac/DIABLO, apoptoz sırasında mitokondriden salınır ve kaspazlar üzerindeki IAP inhibisyonunu hafifleterek apoptozu güçlendirir<sup>31</sup>. Araştırmamızda PR uygulamasıyla güçlendirilmiş smac/DIABLO ekspresyonunun hasarlı yapıların giderilmesinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu varsayıyoruz. Bcl-2 smac/DIABLO salınımını azaltır<sup>32</sup>. Araştırmamızın bulguları gruplarda Bcl-2 ve smac/DIABLO transkript düzeylerinin ters orantılı olduğunu göstermektedir.

DNA-Top'lar, DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve kromozom segregasyonu dahil olmak üzere DNA yapısının metabolizmasında ve düzenlenmesinde önemli enzimlerdir. Top I enzimleri genellikle bir monomerden oluşur ve DNA çift sarmalının tek zincirini kırar. İki veya daha fazla alt üniteye sahip Top II enzimleri, DNA'nın her iki sarmalını da sarmalını

da kırabilir<sup>33</sup>. Top'ların düzeyi, enfeksiyon, enflamasyon veya oksidatif stres gibi hücre hasarına neden olan çeşitli koşullara hücresel yanıt olarak yükselir<sup>34</sup>. Çalışmamızda MTX ile PR uygulandığında Top I düzeyinin, MTX grubuna göre azalması DNA'daki tek zincir hasarının azaldığını göstermektedir. PR grubunda Top I seviyesinin artması bu hücreye uygulanan PR dozunun yüksek olduğunu göstermektedir. Araştırmamızda MTX ile birlikte uygulanan PR miktarının çift zincirli DNA hasarını onarmada yetersiz kaldığı görüldü. Sonuç olarak PR+MTX grubunda Top II düzeyinin yüksek olduğu belirlendi.

## SONUÇ

Araştırmamız, çeşitli kanser hastalıklarında yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olan MTX'in hepatotoksisitesinde PR'nin etkili olabileceğini ortaya koydu. PR, MTX uygulamasına bağlı olarak karaciğer dokusunda oksidatif stres, apoptotik yollardaki anormallikleri ve DNA tek sarmal hasarını hafifletti. Çalışmamız hayvanlar üzerinde yapılacak deneyler ve klinik çalışmalar için yol gösterici olacaktır. PR, MTX'in neden olduğu çift sarmallı DNA hasarını önleyemediği ve PR grubunda Top I ekspresyonunda artış olduğu için farklı doz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı ve Hasta Onayı:** Çalışmamız hücre kültürü çalışması olduğu için etik kurul onayı ve hasta onamı gerekli değildir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A., Ç.O., E.B., Konsept: M.A., Ç.O., E.B., Dizayn: M.A., Ç.O., E.B., Veri Toplama veya İşleme: M.A., Ç.O., E.B., Analiz veya Yorumlama: M.A., Ç.O., E.B., Z.A.Ç.Y., Literatür Arama: M.A., E.B., Z.A.Ç.Y., Yazan: M.A., Z.A.Ç.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komitesi tarafından 2018/274 hibe numarasıyla finanse edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. McCahill LE, Krouse RS, Chu DZ, Juarez G, Uman GC, Ferrell BR, et al. Decision making in palliative surgery. *J Am Coll Surg.* 2002;195:411-22.
2. Alfwuaires MA. Galangin mitigates oxidative stress, inflammation, and apoptosis in a rat model of methotrexate hepatotoxicity. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29:20279-88.
3. Ali N, Rashid S, Nafees S, Hasan SK, Sultana S. Beneficial effects of Chrysin against Methotrexate-induced hepatotoxicity via attenuation of oxidative stress and apoptosis. *Mol Cell Biochem.* 2014;385:215-23.

4. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis*. 2014;15:517-24.
5. Methotrexate. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548219/>
6. Xia DZ, Zhang PH, Fu Y, Yu WF, Ju MT. Hepatoprotective activity of puerarin against carbon tetrachloride-induced injuries in rats: a randomized controlled trial. *Food Chem Toxicol*. 2013;59:90-5.
7. Chen X, Li R, Liang T, Zhang K, Gao Y, Xu L. Puerarin improves metabolic function leading to hepatoprotective effects in chronic alcohol-induced liver injury in rats. *Phytomedicine*. 2013;20:849-52.
8. Tam NN, Gao Y, Leung YK, Ho SM. Androgenic regulation of oxidative stress in the rat prostate: involvement of NAD(P)H oxidases and antioxidant defense machinery during prostatic involution and regrowth. *Am J Pathol*. 2003;163:2513-22.
9. Dkhal MA, Moneim AE, Al-Quraishy S. Indigofera oblongifolia Ameliorates Lead Acetate-Induced Testicular Oxidative Damage and Apoptosis in a Rat Model. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173:354-61.
10. Oltulu C, Akıncı M, Elvan B. Antitumor Activity of Etoposide, Puerarin, Galangin and Their Combinations in Neuroblastoma Cells, *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*. 2022;5:407-23.
11. Yakovlev AG, Ota K, Wang G, Movsesyan V, Bao WL, Yoshihara K, et al. Differential expression of apoptotic protease-activating factor-1 and caspase-3 genes and susceptibility to apoptosis during brain development and after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2001;21:7439-46.
12. Tokatlı C, Doğanlar O, Doğalar ZB. Meriç Delta Balıklarında Çevre Kirliliğinin Genotoksik Etkileri: Antioksidan Savunma, Isı Şok Protein Sinyali ve DNA Hasar-Onarım Mekanizmaları. *Journal of Limnology and Freshwater Fisheries Research*. 2020;6:14-24.
13. Liu Q, Liu Z, Huo X, Wang C, Meng Q, Sun H, et al. Puerarin improves methotrexate-induced renal damage by up-regulating renal expression of Oat1 and Oat3 in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:915-22.
14. Wang D, Bu T, Li Y, He Y, Yang F, Zou L. Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Research Progress of Puerarin. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11:2121.
15. Aguiló A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Córdova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav*. 2005;84:1-7.
16. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, Tran A, Carballo M, Saghizadeh M, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:823-32.
17. Chakravarthi S, Jessop CE, Bulleid NJ. The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *EMBO Rep*. 2006;7:271-5.
18. Sthijns MM, Weseler AR, Bast A, Haenen GR. Time in Redox Adaptation Processes: From Evolution to Hormesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1649.
19. Chowdhury FA, Mahboob S, Saha A, Jahan A, Islam MN. Effect of oxidative stress on glutathione reductase activity of Escherichia coli clinical isolates from patients with urinary tract infection. *J Immunol Clin Microbiol*. 2017:2.
20. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv*. 2011;20:145-58.
21. Khalaf MM, Hassanein EHM, Shalkami AS, Hemeida RAM, Mohamed WR. Diallyl Disulfide Attenuates Methotrexate-Induced Hepatic Oxidative Injury, Inflammation and Apoptosis and Enhances its Anti-Tumor Activity. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15:213-26.
22. Ali N, Rashid S, Nafees S, Hasan SK, Shahid A, Majed F, et al. Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach. *Chem Biol Interact*. 2017;272:80-91.
23. Chen C, Chen C, Wang Z, Wang L, Yang L, Ding M, et al. Puerarin induces mitochondria-dependent apoptosis in hypoxic human pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2012;7:e34181.
24. Li Y, Kong D, Bao B, Ahmad A, Sarkar FH. Induction of cancer cell death by isoflavone: the role of multiple signaling pathways. *Nutrients*. 2011;3:877-96.
25. Abusaliya A, Ha SE, Bhosale PB, Kim HH, Park MY, Vetrivel P, et al. Glycosidic flavonoids and their potential applications in cancer research: a review. *Molecular & Cellular Toxicology*. 2022;18:9-16.
26. Anatol P, Danuta P, Janusz D, Bożena P. Expression of bcl-2 protein in chronic hepatitis C: effect of interferon alpha 2b with ribavirin therapy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2949-52.
27. Yachida M, Kurokohchi K, Arima K, Nishioka M. Increased bcl-2 expression in lymphocytes and its association with hepatocellular damage in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:140-5.
28. MaS, Chen GG: Lai PBS: Bcl-2 Family Members in Hepatocellular Carcinoma (HCC) – Mechanisms and Therapeutic Potentials. In: Chen GG, Lai PBS (eds), *Apoptosis in Carcinogenesis and Chemotherapy*. Springer. 2009;219-35.
29. Huo Y, Yin S, Yan M, Win S, Aung Than T, Aghajan M, et al. Protective role of p53 in acetaminophen hepatotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 2017;106:111-7.
30. Sun J, Wen Y, Zhou Y, Jiang Y, Chen Y, Zhang H, et al. p53 attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by regulating drug-metabolizing enzymes and transporter expression. *Cell Death Dis*. 2018;9:536.
31. Roberts DL, Merrison W, MacFarlane M, Cohen GM. The inhibitor of apoptosis protein-binding domain of Smac is not essential for its proapoptotic activity. *J Cell Biol*. 2001;153:221-8.
32. Adrain C, Creagh EM, Martin SJ. Apoptosis-associated release of Smac/DIABLO from mitochondria requires active caspases and is blocked by Bcl-2. *EMBO J*. 2001;20:6627-36.
33. Mastrangelo S, Attina G, Triarico S, Romano A, Maurizi P, Ruggiero A. The DNA-topoisomerase Inhibitors in Cancer Therapy. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2022;15:553-62.
34. Rialdi A, Campisi L, Zhao N, Lagda AC, Pietzsch C, Ho JSY, et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. *Science*. 2016;352:aad7993.



# Tek Merkez, Nörolojik Hastalığı Olan Hastaların 12 Yıllık Ürodinami ve Basınç Akım Çalışması Sonuçları: Nörojenik Mesane Etiyolojisi

The Results of Urodynamics and Pressure Flow Study of Patients with Neurological Disease in a Single Center for 12 Years: Neurogenic Bladder Etiology

İD Çağrı DOĞAN<sup>1</sup>, İD Murat AKGÜL<sup>1</sup>, İD Cenk Murat YAZICI<sup>1</sup>, İD Arzu MALAK<sup>2</sup>, İD Enes ALTIN<sup>1</sup>, İD Serkan ŞERAMET<sup>1</sup>,  
İD Hulusi Sıtkı DAYISOYLU<sup>1</sup>, İD Erdem Can TOPKAÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
<sup>2</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, kliniğimize alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran ve nörolojik hastalığı olan hastaların ürodinami-basınç akım çalışması (Ü-BAÇ) sonuçlarının belirlenmesi ve bu bulguların nörolojik hastalıkların etiyojisine göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2010-2022 yılları arasında Ü-BAÇ yapılan 2.489 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. AÜSS ve nörojenik hastalığı olan toplam 535 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. Hastalar tanılarına göre alt gruplara ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, Ü-BAÇ verileri [ilk idrar hissi, maksimum sistometrik kapasitesi (MSK), dolum fazında maksimum detrüör basınçları, ani sıkışma hissi varlığı ve mesane kompliyansı] değerlendirmeye alınarak mevcut nörolojik hastalıklara göre karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kliniğimizde nörolojik hastalığı olan ve Ü-BAÇ yapılan hastaların 204'ünde (%38,1) servikal ve lomber disk bozukluğu, 103'ünde (%19,2) multipl skleroz (MS), 74'ünde (%13,8) serebrovasküler olay, 48'inde (%8,9) spinal kord yaralanması, 43'ünde (%8,0) polinöropati, 30'unda (%5,6) Parkinson hastalığı (PH), 18'inde (%3,4) diyabetik nöropati ve 15'inde (%2,8) opere spina bifida (oSB) olduğu tespit edildi. Dolum fazındaki detrüör basınçları karşılaştırıldığında oSB ve MS hastalarında detrüör basınçları istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 52,66±40,78 mmHg; 45,30±34,43 mmHg; p<0,001). MSK'lar karşılaştırıldığında, PH ve oSB hastalarında mesane kapasitesinin belirgin düşük, lomber disk bozuklukları, opere lomber, servikal fraktür ve polinöropati hastalarında ise mesane kapasitesinin görece artmış olduğu gözlemlendi (sırasıyla 308,71±190,25 mL, 264,81±140,25 mL, 491,90±167,49, 474,52±182,92, 447,67±168,03, p<0,001).

**Sonuç:** oSB ve spinal kord yaralanması olan hastaların ürodinamik verileri değerlendirildiğinde, bu hasta gruplarının son dönem böbrek yetmezliği açısından üst üriner sistemin etkilenmesi açısından çok yüksek risk altında olduğu görülmektedir. Klinisyenler özellikle bu iki nörojenik hastalık grubunda takip protokolünü oluştururken bunları göz önüne almalı ve olası gelişebilecek yakın ve uzun dönem komplikasyonları hastalarla paylaşmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nörojenik mesane, ürodinamik çalışma, epidemiyoloji

## ABSTRACT

**Aim:** Generally, urodynamic-pressure flow study (U-PFS) is performed on patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) for verifying the diagnosis and evaluating the rate of response for treatment. The aim of the study was to assess the results of the U-PFS of patients according to the etiology of neurological disorders.

**Materials and Methods:** The data of 2,489 patients who underwent U-PFS in our clinic between 2010-2022 were analyzed retrospectively. A total of 535 patients with LUTS and neurogenic disorder were included in the study. Patients were divided into subgroups according to their diagnosis.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Çağrı DOĞAN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Tel.:** +90 555 890 88 05 **E-posta:** drcagrirdogan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9681-2473

**Geliş tarihi/Received:** 07.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 19.05.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



The patient's age, gender, and U-PFS data (sensation of first urine, maximum cystometric capacity (MSC), maximum detrusor pressures in the filling phase, presence of urgency, and bladder compliance status) were evaluated and compared according to neurological disorders.

**Results:** Cervical and lumbar disc disorder was found in 204 (38.1%) patients, multiple sclerosis (MS) in 103 (19.2%), and cerebrovascular incidents in 74 (13.8%) patients (SVI), spinal cord injury in 48 (8.9%), polyneuropathy in 43 (8.0%), Parkinson's disease (PD) in 30 (5.6%), diabetic neuropathy in 18 (3.4%), and operated spine bifida (oSB) in 15 (2.8%) was detected. Detrusor pressures in the filling phase were compared according to neurological disorders, and detrusor pressures were statistically significantly higher in patients with oSB and PD ( $52.66 \pm 40.78$  mmHg;  $45.30 \pm 34.43$  mmHg, respectively;  $p < 0.001$ ). When the MSCs were compared, it was observed that the bladder capacity was significantly lower in PD and ASD patients, whereas bladder capacity was relatively increased in lomber and servical disc disorder, spinal cord injury and polyneuropathy patients (respectively  $308.71 \pm 190.25$  mL,  $264.81 \pm 140.25$  mL,  $491.90 \pm 167.49$ ,  $474.52 \pm 182.92$ ,  $447.67 \pm 168.03$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** These specific patient groups (oSB and spinal cord injury) are hazardous groups for the development of end-stage kidney failure. Clinicians should take into consideration that patients and their relatives have to be informed about possible long-term complications.

**Keywords:** Neurogenic bladder, urodynamic study, epidemiology

## GİRİŞ

Nörolojik hastalıklara bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nörolojik hastalığa veya nörolojik hastalığın lokalizasyonuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, suprapontin tutulum yapan nörolojik hastalıklarda nörojenik detrüör aşırı aktivitesi beklenirken, periferik sinir sistemi tutulumu yapabilen hastalıklarda az çalışan detrüör veya akontraktıl detrüör ön plana çıkmaktadır. Hatta aynı nörolojik hastalığı olan hastalar farklı AÜSS ile kliniğe başvurabilmektedir.

Bazı nörolojik hastalıklarda nörolojik bulgulardan önce AÜSS belirebilmekte ve hastalar nörolojik hastalık tanısını AÜSS'nin belirmesinden sonra alabilmektedir. Özellikle multipl skleroz (MS) hastalarının %10'luk bir kısmı sadece AÜSS ile hekime başvurabilmektedirler<sup>1</sup>. Bu nedenle, AÜSS olan hastalarda nörolojik hastalık olasılığını veya nörolojik hastalığı olan hastalarda AÜSS'nin sorgulanması gerekmektedir. Nörolojik hastalığı olan hastalarda AÜSS'nin değerlendirilmesinde invaziv bir test olan ürodinami ve gerekirse basınç akım çalışması önerilmektedir<sup>2</sup>.

Nörolojik hastalıklardaki AÜSS ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunsa da bu hasta gruplarında ürodinami bulguları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, kliniğimize AÜSS ile başvuran ve nörolojik hastalığı olan hastaların ürodinami-basınç akım çalışması sonuçlarının belirlenmesi ve bu bulguların nörolojik patolojiye göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra (no: 2022.180.10.04, tarih: 25.10.2022) kliniğimizde 2010-2022 yılları arasında ürodinamik değerlendirme yapılan toplam 2.489 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ürodinami yapıma zamanında nörolojik tanıları olan hastalar belirlenerek çalışmaya dahil edildi. Nörolojik hastalığı bulunmayan hastalar veya nörolojik hastalığı bulunmasına rağmen aynı hasta için tekrar edilen ürodinamik çalışmadan

çıkarıldı. Tekrarlayan ürodinami sonuçlarından ilk yapılan ürodinami raporları referans alınmıştır. Hastaların nörolojik tanıları otomasyon programı (Enlil, v3.23.01.1, 2015, Türkiye) ve nöroloji kliniğindeki veriler ile karşılaştırılarak tanıları uyumsuz olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Ürodinami bulgularından ilk idrar hissi, maksimum mesane kapasitesi, dolun safhası aşırı aktivitesi, dolun safhası maksimum detrüör basıncı, mesane kompliyansı ( $>30$  cmH<sub>2</sub>O nörojenik olmayan,  $>40$  cmH<sub>2</sub>O nörojenik olanlar için nomokompliyant kabul edilmiştir;  $<10$  cmH<sub>2</sub>O nörojenik olanlar için,  $<30$  cmH<sub>2</sub>O nörojenik olanlar için hipokompliyant olarak kabul edilmiştir) ve yapılmış ise boşaltım fazı parametreleri (boşaltım fazı sırasındaki maksimum detrüör basıncı ve akım hızı) değerlendirilmeye alındı<sup>2</sup>.

Ürodinamik değerlendirme girişimsel bir işlem olduğundan hastaların hepsinden ürodinami öncesi hasta onam formu alındı. İşlem öncesinde hastalara idrar kültürü yapıldıktan sonra idrar kültüründe üremesi olanlar antibiyograma göre uygun antibiyotik ile tedavi edilerek tüm ürodinamikler steril idrar eşliğinde yapıldı. Abdominal basınç kateterinin optimal çalışabilmesi için işlemden bir gün önce rutin olarak hastalara fleet lavman uygulandı. Ürodinamik değerlendirmeler Aymed marka (versiyon: 19050010-03, 2019, Türkiye) sulu sistem ürodinami cihazı ile eğitilmiş ürodinami hemşiresi eşliğinde uygulandı. Erişkin hastalarda dolun aşamasında, mesane içerisine vücut sıcaklığına ısıtılmış serum fizyolojik sıvı 25 mL/saat hızla gönderildi. Pediatrik olgularda ise infüzyon hızı hastanın beklenen mesane kapasitesinin onda biri olacak şekilde düzenlendi. Gerekli görülen hastalarda basınç akım çalışması yapılarak işleme son verildi. Her işlem öncesi ve işlem sonrası işleme sonrası rezidü idrar miktarları kateter kullanılarak değerlendirilmeye alındı. Çalışmada kullanılan ürodinami verilerinin hepsi aynı klinikte, tecrübeli bir ürodinami ekibi tarafından, uluslararası ürodinami standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada veriler tanımlayıcı analiz yapıldıktan sonra; ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. İki grubun nicel

verilerini karşılaştırılmasında normallik testi Shapiro-Wilk testiyle yapılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik veriler Student's t-testi, non-parametrik veriler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Grupların kendi içinde niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kliniğimizde ilk ürodinamisinin yapıldığı anda nörolojik hastalık tanısı olan ve özgeçmiş bilgisi ile hasta kayıt sistemindeki tanıları uyumlu olan toplam 598 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam hasta sayısı 10'un altında olan hastalıkları bulunan hastaların (tethered kord hastalığı, vasküler demanslar, Arnold Chiari malformasyonu, nöromyelitis optika, Guillain-Barré sendromu, kauda equina sendromu, otoimmün ensafalitler vb.) ürodinami verileri çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak toplam 535 hastanın ürodinami verileri değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama yaşı  $52,69 \pm 15,86$  olup, 321'inin (%60,0) kadın 214'ünün (%40,0) erkek olduğu tespit edildi. Hastaların nörolojik tanıları değerlendirildiğinde 204 (%38,1) hastada servikal ve lomber disk bozukluğu, 103 (%19,2) hastada MS, 74 (%13,8) hastada serebrovasküler olay (SVO), 48 (%8,9) hastada spinal kord yaralanması (SKY), 43 (%8,0) hastada polinöropati, 30 (%5,6) hastada Parkinson hastalığı (PH), 18 (%3,4) hastada diyabetik nöropati ve 15 (%2,8) hastada opere spina bifida (oSB) olduğu tespit edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar yaşlara göre değerlendirdiğinde en ileri yaş grubunun Parkinson hastalarında olduğu ( $65,03 \pm 8,62$  yıl), en genç yaş grubunun (45,75±16,04) ise SKY grubunda olduğu gözlemlendi.

Ürodinami dolum safhası verilerinin nörolojik hastalık gruplarına göre değerlendirilmesinde, hastaların ilk idrar hissini hastalık çeşitliliğine göre farklılık yaratmadığı ancak maksimum sistometri kapasitesi (MSK) ve maksimum detrüör

basınçlarda istatistiksel anlamda farklılık olduğu görüldü. Alt grup analizlerinde MSK'da farklılığın oSB hastaları ve Parkinson hastaları nedeniyle olduğu ve diğer hasta gruplarına göre daha düşük olması dikkat çekti ( $p < 0,001$ ). Mevcut olan nörolojik hastalıklar arasında oSB en düşük MSK'ya sahip oldukları gözlemlendi. Nörolojik hastalıklara göre maksimum detrüör basınçları değerlendirildiğinde yine oSB hastalarının maksimum detrüör basınçlarının mevcut nörolojik hastalıklar arasında en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilirken, MS hasta grubunun ise en yüksek ikinci seviyede olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Üst üriner sistem hasarı için önemli bir değişken olan kompliyans bozukluğu değerlendirildiğinde, oSB özgeçmiş olan hastaların %66,7'sinde hipokompliyans varlığı tespit edilirken bu oranı %40 ile Parkinson hastalarının takip ettiği tespit edildi (Tablo 2).

Dolum safhası detrüör aktivitesi değerlendirildiğinde, nörojenik detrüör aşırı aktivitesinin en yüksek oranda oSB hastalarında (%80,0) görüldüğü en düşük oranda ise polinöropati hastalarında (%23,3) bulunduğu tespit edildi. Hem periferik hemde santral sinir sistemi hasarı yapabilen diyabet hastalarının %50'sinde nörojenik detrüör aşırı aktivitesi gözlemlendi. Hastaların basınç akım çalışmaları değerlendirildiğinde, 104 (%17,4) hastada az kasılan detrüör varlığı tespit edildi. Bu hastaların 75'inde (%14,0) boşaltım fazında az kasılan detrüör görüldü de dolum safhasında nörojenik detrüör aşırı aktivitesi tespit edildi. En yüksek hasta grubunu SKY grubunun oluşturduğu gözlemlenmiştir. Hastaların tanılarına göre dağılımının detayları Şekil 1'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Kliniğimize AÜSS nedeniyle başvuran ve beraberinde nörolojik hastalığı olan hastaların nörolojik tanıları değerlendirildiğinde en sık disk bozuklukları, MS ve SVO hastalarının olduğu tespit

**Tablo 1. Nörojenik tanılarına göre ürodinami+basınç akım çalışmasının karşılaştırılması**

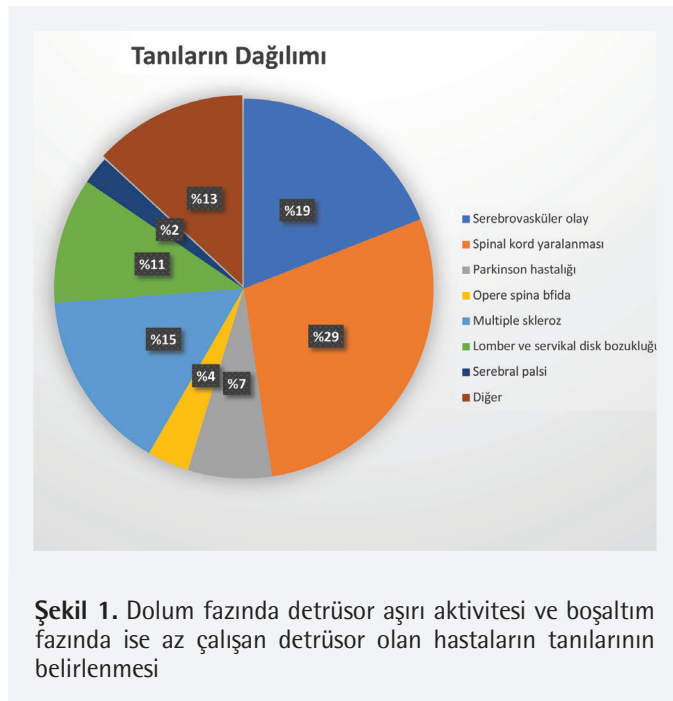
Nörojenik hastalıklar	Sayı (n)	Yaş (yıl)	İlk idrar hissi (mL)	Maksimum sistometrik kapasite (mL)	Dolum fazında maksimum Pdet (mmHg)
SVO	74	62,09±12,56	64,81± 43,06	385,19±165,98	23,67±24,86
MS	103	45,95±10,55	80,48±82,32	424,45±194,38	45,30±44,34
Diyabetik nöropati	18	62,44±10,26	44,28±29,22	429,22±141,49	17,58±11,52
Parkinson	30	65,03±8,62	86,00±68,76	308,70±190,25	23,63±24,86
Polinöropati	43	60,27±13,94	55,40±39,07	447,67±168,03	17,27±15,80
Opere spina bifida	15	52,66±40,78	63,50±39,63	264,80±140,25	52,66±40,78
Lomber disk bozuklukları	153	54,41±12,72	65,31±40,53	491,90±167,49	16,39±15,73
Servikal disk bozuklukları	51	59,38±14,21	61,22±38,54	425,58±131,25	18,79±14,18
Opere lomber ve servikal fraktür	48	45,75±16,04	59,41±31,34	474,52±186,92	31,00±34,97
p değeri		<0,001	<0,401	<0,001	<0,001

SVO: Serebrovasküler olay, MS: Multipl skleroz

**Tablo 2. Nörojenik hastalıkların etiyojisine göre nörojenik detrüör aşırı aktivitesi ve mesane kompliyans durumu verilerinin karşılaştırılması**

Nörojenik hastalıklar	Urge atağı		Mesane kompliyansı		
	Var (n, %)	Yok (n, %)	Hipokompliyant (n, %)	Normokompliyant (n, %)	Hiperkompliyant (n, %)
SVO	33 (44,6)	41 (55,4)	11 (15)	60 (80,9)	3 (4,1)
MS	67 (65,1)	36 (34,9)	29 (28,1)	68 (66)	7 (6,9)
Diyabetik nöropati	9 (50)	9 (50)	4 (22,3)	13 (72,2)	1 (5,5)
Parkinson	17 (56,7)	13 (43,3)	12 (40)	17 (56,7)	1 (3,3)
Polinöropati	10 (23,3)	33 (76,7)	9 (20,9)	24 (55,8)	10 (23,3)
Opere spina bifida	12 (80)	3 (20)	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0)
Lomber ve servikal disk bozuklukları	49 (24,01)	155 (75,98)	22 (10,8)	151 (74)	31 (15,2)
Opere lomber ve servikal fraktür	26 (54,2)	22 (45,8)	9 (18,8)	32 (66,7)	7 (14,6)
p değeri	<0,001		<0,001		

SVO: Serebrovasküler olay, MS: Multipl skleroz



edildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada nörolojik hastalığa bağlı AÜSS nedeniyle üroloji kliniğine başvuran hastalarda en sık etkenin sırasıyla SVO, MS ve SKY olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Bu bulgular benzer özelliklerde olup özellikle MS ve SKY olan hastalarda AÜSS'nin oldukça sık görüldüğünü göstermektedir. Serimizde en sık gözlenen nörolojik hastalık grubu disk bozuklukları olarak tespit edildi. Literatür değerlendirilmesinde disk bozukluklarının AÜSS ile ilişkisini gösteren belirgin bir çalışma bulunmamaktadır. Nörolojik hastalıkların epidemiyolojik çalışmaları incelendiğinde lomber ve servikal disk bozukluklardan sıklıkla nörolojik hastalık grupları içerisinde yer almadığı ve yapılmış çalışmaların genellikle MS, SVO, SKY gibi patolojiler değerlendirmeye alınarak yapıldığı görülmektedir<sup>4,5</sup>. Bu bağlamda disk bozukluklarının da AÜSS'ye neden olabileceğini

gösterme anlamında serimizin önemli veriler sunduğunu düşünmekteyiz.

Dolum fazında detrüör basınçları hem hastaların klinik bulguları hem de olası üst üriner sistem hasarı açısından önem taşımaktadır. Dolum fazında maksimum detrüör basıncının en yüksek olduğu hastalık gruplarının sırasıyla oSB ve MS hastalarından oluştuğu görüldü. Bu hasta gruplarında maksimum detrüör basınçları 40 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerine çıktığı tespit edildi. Benzer bulgular yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>6</sup>. Yüksek detrüör basıncının yanında mesane kompliyansı da üst üriner sistem fonksiyonu açısından önem taşımaktadır. Düşük mesane kompliyansı olan bir hastada mesane içi basınçlar yüksek kalabilmekte ve bu durum üst üriner sistem fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Çalışmamızda hipokompliyant mesanenin en sık görüldüğü grubun oSB hastaları olduğu bunu takip eden grubun ise PH grubu olduğu tespit edildi. Hem yüksek detrüör basınçları hem de düşük kompliyans nedeniyle üst üriner sistem açısından en riskli grubun oSB hastaları olduğu görüldü. Benzer veriler diğer çalışmalarda da gösterilmiş olup, oSB hastalarında son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin normal popülasyona göre yaklaşık 8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. SKY'si olan hastaların da mesane basınçlarının yüksek olduğu ve kompliyanslarının düşük olduğu gösterilmiş olup bu hasta grubunda geçmiş yıllarda ölüm sebebinin yaklaşık %50 oranlarda son dönem böbrek yetmezliğine bağlı olduğu ve tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile günümüzde %10'ların altına kadar düştüğü bilinmektedir<sup>8-10</sup>. Bizim çalışmamızda spinal kord yaralanması olan hastaların yaklaşık %20'sinde hipokompliyans tespit edilirken maksimum detrüör basınçlarının ortalama 31 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar yükseldiği görülmektedir. Bu bulgular benzer çalışmalara göre daha düşük oranda görülmüş olup, bu durumun SKY olan hastaların erken dönemde (3-12 ay) kliniğimizde değerlendirilmesi ve bu nedenle mesane kompliyansının henüz etkilenmediği dönemde ilk ürodinamik değerlendirilmesinin yapılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. MS'li hastalarda maksimum

detrüsör basınçlarının yüksek tespit edilmesine rağmen sadece yaklaşık üçte birinde kompliyansın bozulduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında detrüsör basınçların yüksek olmasına rağmen üst üriner sistemin etkilenmediği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Bu durumun MS hastalarında kompliyansın bozulmamasına bağlı olabileceğine ve yüksek detrüsör basınçlarının uzun sürede gerçekleşmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Periferik sinir hasarıyla kendini gösteren polinöropati hastalarında detrüsör basınçlarının düşük olduğu, kompliyansın olguların sadece %10'unda bozulduğu tespit edilmiştir. Nörolojik hastalık grupları arasında hiperkompliyansın en sık görüldüğü grup periferik sinir hasarı olan hastalardır. Bu hasta grubunda üst üriner sistem hasar riski daha az olup bu durumun mesane içi basınçlarının düşük olması ve kompliyansın belirgin etkilenmemesi ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Diyabetik nöropatisi olan hastaların yarısında detrüsör aşırı aktivitesi gözlenirken diğer yarısında normoaktif mesane tespit edildi. Bu durum normalde periferik sinir sistemi hasarı yapması beklenen bir patolojinin santral etkisinin de olduğunu göstermektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özelliğe olması ana limitasyonlardan biri olmasına rağmen, kliniğimizdeki ürodinami verilerinin prospektif olarak veri tabanında toplanmasının bu limitasyonu azaltacağı kanaatindeyiz. Bir grup hastalık toplam hasta sayısı 10'un altında olması nedeniyle bu grupların çalışmadan çıkarılması diğer bir limitasyon olarak kabul edilebilir. Ancak bu hastalıkların sayısı yetersizliği nedeniyle bilimsel anlamda yorum yapabilecek ölçüde olmadıklarını düşünmekteyiz. Çalışmada kullanılan ürodinami verilerinin aynı klinikte, tecrübeli bir ürodinami ekibi tarafından, uluslararası ürodinami standartlarına uygun olarak yapılmış çalışmalara ait olması çalışmanın gücünü temsil etmektedir. Ayrıca ülkemizde bu konu ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle çalışmamızın bölgesel verileri sunma açısından değerli olduğunu düşünmekteyiz.

### SONUÇ

oSB hastaları ve SKY olan hastalar son dönem böbrek yetmezliği açısından yüksek riskli olmasından dolayı klinisyenler özellikle bu iki hastalık grubunda takip protokolünü oluştururken bunları göz önüne almalı ve olası gelişebilecek yakın ve uzun dönem komplikasyonları hasta ve hasta yakınlarıyla paylaşmalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı (no: 2022.180.10.04, tarih: 25.10.2022).

**Hasta Onayı:** Hastaların hepsinden ürodinami öncesi hasta onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.D., M.A., C.M.Y., A.M., E.A., Konsept: Ç.D., M.A., C.M.Y., A.M., S.Ş., H.S.D., E.C.T., Dizayn: Ç.D., C.M.Y., E.A., S.Ş., E.C.T., Veri Toplama veya İşleme: Ç.D., M.A., E.A., S.Ş., H.S.D., E.C.T., Analiz veya Yorumlama: Ç.D., M.A., C.M.Y., A.M., H.S.D., Literatür Arama: Ç.D., A.M., E.A., S.Ş., H.S.D., E.C.T., Yazan: Ç.D., M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, et al. European Association of Urology. Non-Oncology Guidelines. Neuro-Urology. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>
2. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:433-77.
3. Hall SA, Curto TM, Onyenwenyi A, Lemack GE, Tennstedt SL, Link CL, et al. Characteristics of persons with overactive bladder of presumed neurologic origin: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Neurourol Urodyn.* 2012;31:1149-55.
4. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology.* 2013;41:146-55.
5. Jaggi A, Fatoye F. Real world treatment patterns in the neurogenic bladder population: a systematic literature review. *Transl Androl Urol.* 2017;6:1175-83.
6. Ahmad I, Granitsiotis P. Urological follow-up of adult spina bifida patients. *Neurourol Urodyn.* 2007;26:978-80.
7. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology.* 2001;20:138-43.
8. Hackler RH. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. *J Urol.* 1977;117:486-8.
9. Lidal IB, Snekkvik H, Aamodt G, Hjeltnes N, Biering-Sørensen F, Stanghelle JK. Mortality after spinal cord injury in Norway. *J Rehabil Med.* 2007;39:145-51.
10. Soden RJ, Walsh J, Middleton JW, Craven ML, Rutkowski SB, Yeo JD. Causes of death after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2000;38:604-10.



# Başparmak Distal Uç Ampütasyonlarının Revers Homodijital Dorsoradial Flep ve Falanksın Ampüte Kısmı Kullanılarak Erken Rekonstrüksiyonu

## Immediate Reconstruction of Distal Thumb Amputations Using Reverse Homodigital Dorsoradial Flap and the Amputated Part of the Phalanx

© Necmi CAM<sup>1</sup>, © Muharrem KANAR<sup>1</sup>, © Ömer Faruk KÜMBÜLOĞLU<sup>2</sup>, © Hacı Mustafa ÖZDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, El Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Başparmağın el fonksiyonlarına katkısı tartışılmazdır. Ampütasyon sonrası uygulanacak olan tedavi, başparmağın uzunluğunu, hissini, işlevini ve görünümünü eski haline getirmeyi amaçlamalıdır. Bu çalışmada, fonksiyonel kazanımların estetik görünümünden daha önemli olduğu ağır işlerde çalışan ve başparmak ampütasyonu ile başvuran hastaların tedavisinde, ampüte falanksın greft olarak kullanılarak ters homodijital dorsoradial flep ile rekonstrüksiyon uygulamalarımızın klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 2016-2019 yılları arasında distal falanksın travmatik ampütasyonu nedeniyle ters homodijital dorsoradial flep ve distal falanksın ampüte kısmı kullanılarak rekonstrüksiyon uygulanan sekiz hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Son takipte statik iki nokta ayırımı, çimdikleme gücü, interfalangeal eklem hareket açıklığı ve Hızlı Kol, Omuz ve El Sorunları anket skoru ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalamaları 42,25 (dağılım 34-52) yıl idi. Ortalama takip süresi 20,4 (dağılım, 16-24) aydı. Son takipte, ortalama statik iki nokta ayırımı ortalaması 7,5 (dağılım, 6-9) mm idi. Karşı taraf ile yüzdeler olarak karşılaştırılan çimdikleme gücü ortalamaları %93 olarak saptandı (dağılım, %76-110). Tüm hastalarımız önceki işlerini fonksiyonel kayıp yaşamadan devam ettirebildiler.

**Sonuç:** Başparmak distal uç ampütasyonlarının, ampüte falanks greft olarak kullanılarak ters homodijital dorsoradial flep ile rekonstrüksiyonunun, estetik beklentisi düşük veya tırnak yatağında geri dönüşümsüz hasar olan hastalarda diğer rekonstrüksiyon yöntemlerine alternatif olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Başparmak, ampütasyon, rekonstrüktif cerrahi

### ABSTRACT

**Aim:** The contribution of the thumb to hand function is indisputable. Treatment after an amputation injury should be aimed to restore the length, sensation, function and appearance of the thumb. This study aimed to present the surgical details and clinical outcomes of the reconstruction of the distal thumb amputations with a reverse homodigital dorsoradial flap using the amputated phalanx as a graft in heavy-duty workers, where functional gains are more prominent than appearance.

**Materials and Methods:** Eight patients who underwent reconstruction using reverse homodigital dorsoradial flap and the amputated part of the distal phalanx due to traumatic amputation at the distal thumb, between 2016 and 2019, were evaluated retrospectively in this study. At the final follow-up, static two-point discrimination, key pinch strength, interphalangeal joint range of motion and Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand score were measured.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Necmi CAM, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 505 646 07 04 **E-posta:** drnecmicam@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7101-3106

**Geliş tarihi/Received:** 13.04.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 20.05.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



**Results:** Patients were analyzed. They had a mean age of 42.25 (range, 34-52) years and a mean follow-up of 20.4 (range, 16-24) months. At the final follow-up, the average static two-point discrimination was 7.5 (range, 6-9) mm. The mean injured side key pinch forces was 93% compared to the opposite side (range, 76-110%). All patients returned to their jobs.

**Conclusion:** It was concluded that the reconstruction of the thumb distal tip amputations with the reverse homodigital dorsoradial flap using the amputated phalanx should be considered as an alternative to other reconstruction methods in patients with low aesthetic expectations, or irreversible damage to the nail bed.

**Keywords:** Thumb, amputation, reconstructive surgery

## GİRİŞ

Başparmak ampütasyonlarının tedavisinde replantasyon en iyi tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Birçok hasta replantasyon şansına sahip olsa da, özellikle interfalangeal (IP) eklem seviyesinin distalindeki ampütasyonlarda bazı hastaların arteriyel ve venöz yapıları replantasyon için uygun değildir. Replantasyonun mümkün olmadığı distal başparmak ampütasyonlarının tedavisi için birçok rekonstrüksiyon yöntemi tanımlanmıştır<sup>1</sup>.

IP eklem distalindeki ampütasyonların tedavisinde rekonstrüksiyon yöntemleri konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavi kararını birçok faktör etkilemektedir. Yaralanma tipi, hastaya bağlı faktörler (hastanın yaşı, mesleği, sosyo-ekonomik düzeyi, kültürel alışkanlıkları, beklentileri) ve de cerrahin deneyimi seçilecek olan tedaviyi belirlemektedir<sup>1-5</sup>.

Başparmağın falanksını içeren distal ampütasyonlarda, daha iyi fonksiyonel ve estetik sonuçlar elde etmek için, ayak parmağından ele transfer en etkili rekonstrüktif yöntemlerden biridir. Bu teknik, başparmağın uzunluğunu ve duyusunu geri kazandırmanın yanında iyi bir estetik görünüm elde etmeyi sağlar<sup>1,2,5,6</sup>. Ampüte distal falanksın ve tırnak yatağının flepler ile birlikte greft olarak kullanıldığı bir başka rekonstrüksiyon yöntemi ise uzun yıllardır uygulanmaktadır<sup>7-10</sup>.

Uygulanan tedavinin hastalar açısından olumlu sonuçlanmasını belirleyen en önemli nokta, öncelikle hangi tedavi yönteminin seçilmesi gerektiğine karar verilmesidir. Hastalar iyi bir şekilde değerlendirilmeli, beklentileri ve ihtiyaçları doğrultusunda uygulanabilecek tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirildikten sonra beklentileri doğrultusunda tedaviye karar verilmelidir<sup>6,11</sup>.

Bu retrospektif çalışmada, fonksiyonel kazanımların estetik görünümünden daha önemli olduğu ağır işlerde çalışan ve başparmak ampütasyonu ile başvuran hastaların tedavisinde, ampute falanksın greft olarak kullanılarak ters homodijital dorsoradial flep ile rekonstrüksiyon uygulamamızın klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2016-2019 yılları arasında başparmak distalinde travmatik ampütasyon nedeniyle distal falanksın ampute

kısmı ile ters homodijital dorsoradial flep kullanılarak acil rekonstrüksiyon uygulanan sekiz hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2718, tarih: 10.03.2020).

Hastaların tamamı erkek ve yaş ortalamaları 42,25 yıldır (dağılım 34-52 yıl). Çalışma grubumuz daha önce el yaralanması geçirmeyen, ağır sanayide çalışan ve Merle sınıflandırmasına göre tip 1c ampütasyonu olan hastalardan oluşturuldu<sup>6,12</sup>. Replantasyon veya diğer tedavi seçeneklerinden biri ile tedavi edilen hastalar çalışmamızın dışında tutuldu.

Son takipte, çimdikleme kuvveti anahtar çimdikleme yöntemi (Baseline Pinch Gauge, Alimed Corp., Dedham, MA, ABD) ile ölçüldü ve karşı taraf ile karşılaştırılarak yüzde belirlendi. IP eklem hareket açıklığı klinik olarak bir gonyometre ile ölçüldü. Fonksiyonel değerlendirmede Hızlı Kol, Omuz ve El Sorunları (Quick Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand) (DASH) skoru kullanıldı, ayrıca hastalardan başparmak fonksiyonlarını subjektif olarak mükemmel, iyi, orta veya zayıf olarak değerlendirmeleri istendi. Duyusal geri dönüş statik iki nokta ayırımı testi ile değerlendirildi. Kemik iyileşmesi radyolojik olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri ve cerrahi detaylar Tablo 1'de özetlendi.

## Cerrahi Teknik

Hastalara, beklentileri doğrultusunda uygulanabilecek tedavi seçenekleri anlatıldı ve detaylı bilgilendirmeler yapıldı. Uygulanacak anestezi türüne, hastaların değerlendirilmesinin ardından anestezi uzmanı tarafından karar verildi. Tüm hastalar yaralanmadan sonraki ilk 8 saat içinde ameliyat edildi.

Öncelikle yaralanmanın replantasyona uygun olup olmadığı incelendi. Replantasyon için uygun olmayan hastalarda planlanan rekonstrüksiyon prosedürüne devam edildi. Tüm ameliyatlarda esmarch bandajı kullanılmadan şişirilen pnömatik turnike altında gerçekleştirildi. Cerrahi loop büyütme kullanıldı.

Ampute falanksın etrafındaki yumuşak dokular ve tırnak yatağı eksizye edildi. Daha sonra ampute parça güdüğe bir K teli ile sabitlendi (Şekil 1, 2). Flep boyutlarını belirlemeden önce, proksimal falanksın orta üçte birlik kısmındaki pivot noktası işaretlenerek gerekli pedikül uzunluğu hesaplandı. Daha sonra

distal falanks örtümü için gerekli flep boyutları ölçüldü ve flep çizildi. Flebin insizyonu ve kaldırılmasına proksimalden distale doğru başlandı (Şekil 3). Arterin yakınında bulunan radial

sinirin duysal kollateral dalı flebe dahil edildi. Deri insizyonu pedikül hattı boyunca yüzeysel olarak devam ettirildi. Pedikülün yerleşmesi için yeterli boşluk bırakıldı ve flep proksimalden distale doğru kaldırıldı. Pedikül mümkün olduğunca geniş



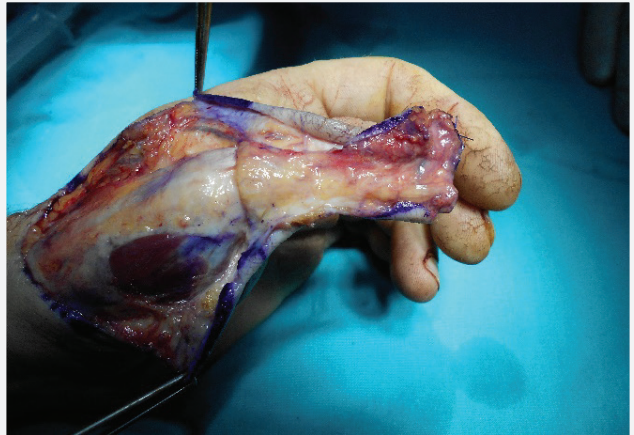
Şekil 1. Başparmağın distal ampütasyonu



Şekil 2. Ampute falanksın etrafındaki yumuşak dokular ve tırnak yatağı eksize edildi. Daha sonra ampute parça güdüğe bir K teli ile sabitlendi



Şekil 3. Gerekli flep boyutları ölçüldü ve çizim sonrası diseksiyon



Şekil 4. Flep proksimalden distale doğru ve pedikül mümkün olduğunca geniş bir şekilde kaldırıldı

Tablo 1. Hasta bilgileri ve cerrahi detaylar

	Yaş	Taraf	Yaralanma şekli	Ampütasyon seviyesi	Donör taraf örtüm
Olgu 1	43	Sol	Avulsiyon	Orta 1/3	Primer
Olgu 2	48	Sağ	Ezilme	Proksimal 1/3	TKCG
Olgu 3	38	Sol	Sıkışma ve çekilme	Orta 1/3	TKCG
Olgu 4	52	Sol	Sıkışma ve çekilme	Orta 1/3	TKCG
Olgu 5	45	Sağ	Avulsiyon	Orta 1/3	TKCG
Olgu 6	34	Sol	Sıkışma ve çekilme	Proksimal 1/3	TKCG
Olgu 7	40	Sol	Ezilme	Orta 1/3	TKCG
Olgu 8	38	Sağ	Zincir yaralanması	Orta 1/3	TKCG

TKCG: Tam kalınlıkta deri grefti

bir şekilde kaldırıldı (Şekil 4). Bu aşamada turnike açıldı ve hemostaz sağlandı. Distal yara flep ile kapatıldı. El bileğinin volar tarafından alınan tam kalınlıkta deri grefti ile pedikül üzeri kapatıldı. Flep donör bölgesi tam kalınlıkta deri grefti



Şekil 5. Flep donör bölgesi tam kalınlıkta deri grefti veya primer kapama ile kapatıldı



Şekil 6. Son kontrolde başparmağın görünümü

veya primer kapama ile kapatıldı (Şekil 5). Son kontrolde başparmağın görünümü Şekil 6'da gösterilmiştir.

### Ameliyat Sonrası Bakım

Ameliyat sonrası el bileği ve başparmak nötral pozisyonda olacak şekilde diğer parmakların hareketlerine izin veren atel uygulandı. Oral antibiyotik ve analjezikler reçete edildi ve hastalar ameliyat sonrası birinci gün haftalık kontrollere çağrılarak taburcu edildi. Üçüncü haftada alçı atel sonlandırıldı. El bileği ve metakarpofalangeal eklem hareketlerine izin veren alüminyum parmak ateline geçildi. K teli ameliyat sonrası ortalama 5. haftada (dağılım, 4-8 hafta) çıkarıldı. K telleri çıkarıldıktan sonra tüm hastalar rehabilitasyona yönlendirildi. Hastalar en az 16 ay boyunca takip edildi.

### BULGULAR

Ortalama takip süresi 20,4 (dağılım, 16-24) aydı. Tüm hastaların baskın eli sağ taraftı. Beş hastanın sol başparmağı, üç hastanın ise sağ başparmağında yaralanma mevcuttu.

Ameliyat sonrası erken dönemde 2 hastada yara yerinde yumuşak doku enfeksiyonu tespit edildi. Poliklinik şartlarında lokal debridman, yara bakımı ve oral antibiyotik ile tedavileri gerçekleştirildi. Bir hastanın deri altında kalan K teli lokal anestezi ile çıkarıldı. Donör saha ile ilgili bir komplikasyon saptanmadı, hiçbir flepte nekroz gelişmedi.

Son takipte ortalama Quick DASH skoru 2,55 (dağılım, 0-6,8) idi. Ortalama statik iki nokta ayrımı 7,5 (dağılım, 6-9) mm idi. Anahtar çimdik kuvvetlerinin sağlam taraf ile yüzde olarak karşılaştırılma ortalaması %93 (dağılım, %76-110) olarak saptandı. IP eklem hareket açıklığı 65° fleksiyon ve 3,75° ekstansiyon idi. Sekiz hastanın üçünde kemik rezorpsiyonu gözlemlendi (%37,5). Beş hasta başparmaklarının nihai fonksiyonel durumunu mükemmel, üç hasta ise iyi olarak değerlendirdi. Tüm hastalar eski işlerine geri döndü. Bir hastada perküsyon ile ağrı ve soğuk intoleransı saptandı. Cerrahi sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Cerrahi sonuçlar

	İki nokta ayrımı (mm)	Anahtar çimdik kuvveti (sağlam taraf ile % karşılaştırma)	Quick DASH skoru	İnterfalangeal eklem hareket açıklığı (fleksiyon/ekstansiyon)
Olgu 1	6	90	0	65 / 10
Olgu 2	9	110	2,3	70 / 0
Olgu 3	7	85	4,5	60 / 5
Olgu 4	9	76	6,8	55 / (-5)
Olgu 5	7	100	4,5	65 / 5
Olgu 6	8	85	0	70 / 10
Olgu 7	7	88	0	70 / 5
Olgu 8	7	110	2,3	65 / 0
Ortalama	7,5	93	2,55	65 / 3,75

Quick DASH: Hızlı Kol, Omuz ve El Sorunları Skoru (Quick Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand)

## TARTIŞMA

Acil servise yapılan tüm travma başvurularının yaklaşık %1'i ampütasyon yaralanmalarıdır ve tüm ampütasyonların yaklaşık %69'unu parmak ve başparmak ampütasyonları oluşturmaktadır<sup>13</sup>. Başparmak ampütasyonu, el fonksiyonunda %40'a varan kayba neden olabilmektedir<sup>14,15</sup>. Yaralanmalar sonucunda cerrahlar kaybedilen bu fonksiyonu yeniden kazanmaya odaklanmış ve birçok yöntem tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Komatsu ve Tamai<sup>16</sup> tarafından 1968 yılında başarıyla gerçekleştirilen ilk başparmak replantasyonunun ardından, mikrocerrahideki gelişmeler ile birlikte tedavide daha başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmış ve buna paralel olarak hastaların beklentileri de artmıştır<sup>17,18</sup>.

Başparmak, eldeki anatomik konumu nedeniyle kavrama ve çimdikleme hareketlerini gerçekleştirmek için benzersiz bir konumdadır. Ampütasyon sonrası bu işlevselliğin kaybedilmemesi için tedavi ile dayanıklılık, duyu, stabilite, uzunluk ve hareketlilik kazandırılmalıdır. Hasta beklentilerine paralel olarak estetik görünüm de göz ardı edilmemelidir<sup>15,18</sup>.

Başparmağın 1/3'ünü, IP eklemin distalini içeren ampütasyonlar literatürde "kompanse ampütasyon bölgesi" olarak adlandırılır. Distal ampütasyonlarda fonksiyonel kayıp proksimal ampütasyonlara göre daha kolay tolere edilebilir, bu nedenle uzunluğun yeniden yapılandırılması her zaman gerekli değildir. Daha fazla kısaltmaya neden olmadan yumuşak doku örtüsü sağlamak genellikle yeterlidir. Pansuman ile takip, tam kalınlıkta deri greftleri, ilerletme flepleri ve de yaralanmanın durumuna göre diğer homodijital veya heterodijital flepler tercih edilebilir<sup>4,6,18-20</sup>.

Başparmak distal ampütasyonları daha tolere edilebilir olmakla birlikte, özellikle IP ekleme yakın kemik kaybı olan yaralanmalarda fonksiyonel ve estetik yetersizlikler ortaya çıkabilmektedir. Estetik ve fonksiyonel beklentileri yüksek olan kişilerde olumsuz sonuçlarla karşılaşmamak için tedaviye hastanın beklentilerine göre karar verilmelidir. Beklentileri yüksek olan kişilerde öncelikle replantasyon tercih edilmeli, replantasyonun mümkün olmadığı durumlarda ise rekonstrüktif yöntemlerle tedavi planlanmalıdır<sup>1,5,6,11,18</sup>.

Sanayide çalışan kişilerin, başparmak yaralanmaları ile karşılaşma ihtimalleri oldukça fazladır. Bu hastaların çoğunluğu el işçisidir. Kavrama ve çimdikleme güçleri işleri açısından, parmağın duyası ise yeniden yaralanmayı önlemek açısından çok önemlidir<sup>1,5</sup>. Çalışmamızdaki hastaların hepsi el işçisidir. Bu neden ile fonksiyonel ve taktil becerilerini kaybetmemeleri önemlidir. Ampute edilen parça replantasyona uygun olmadığı için hiçbir hastada replantasyon denenmedi. Ampute falanks greft olarak kullanılarak homodijital dorsoradial flep ile rekonstrüksiyon uygulandı. Bu yöntemi gerçekleştirirken

temel amacımız başparmağın uzunluğunu, gücünü mümkün olduğunca korumak ve başparmak duyasını geri kazanmaktır.

Ayaktan ele serbest parmak flebi kullanılarak distal başparmağın rekonstrüksiyonunda fonksiyonel ve estetik açıdan oldukça tatminkar sonuçlar elde edilmektedir. Distal başparmak rekonstrüksiyonu için ayaktan ele birçok parmak transfer tekniği tanımlanmıştır<sup>5,6,21-25</sup>. Buna karşın, distal başparmak ampütasyonlarında rekonstrüksiyon gerekliliği konusunda net bir fikir birliği oluşmamışken, ayaktan ele serbest parmak flebi gibi komplike bir cerrahi prosedürün uygulanması noktasında bazı cerrahlar çekincelerini belirtmektedirler<sup>2-6,23,26</sup>. Hastanede kalış süresinin uzaması, ve donör alan ile ilgili karşılaşılabilecek sorunlar serbest flebin olası komplikasyonlardandır. Serbest flebin başarısızlık riski ise hastaların bu ameliyatı kabul etmemelerindeki en önemli etken olmaktadır<sup>27</sup>. Çalışma grubumuzu oluşturan hiçbir hastamızın hastanede kalış süresi 24 saati geçmedi, donör bölge ile ilgili hiçbir komplikasyon saptanmadı ve hiçbir hastanın flebinde nekroz gelişmedi.

Distal falanksın ampute parçası ile ampute tırnak yatağının greft olarak kullanıldığı bir diğer rekonstrüksiyon yönteminde ise flepler ile örtüm sağlanarak greft olarak kullanılan kemik ve tırnak yatağının revaskülarizasyonunun sağlanması amaçlanmaktadır. Uzunluk ve görünümü geri kazandırabilen bu yöntemle ilgili literatürde iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bu yöntem ile yapılan rekonstrüksiyonlarda örtüm ve greftlerin revaskülarizasyonunu sağlamak için birçok farklı flep tekniği kullanılmıştır<sup>7-10</sup>. Bizim çalışmamızda ters homodijital dorsoradial flebi tercih etmemizin nedeni duyu dalı içermesi, tüm kemik yüzeyini kaplayacak kadar geniş alınabilmesi, diğer parmakları etkilememesi ve donör sahanın kolayca restore edilebilmesidir<sup>28,29</sup>.

Kemik rezorpsiyonu, avasküler kemik greftleri ile yapılan rekonstrüksiyonlarda görülebilen komplikasyonlardan biridir. Dubert ve ark.<sup>30</sup> ampute tırnak yatağı ve falanksı homodijital nörovasküler anterograd ada flebi ile birlikte greft olarak kullandıkları distal uç ampütasyonlarının tedavi sonuçlarında tüm hastalarda kemik rezorpsiyonu geliştiğini bildirmişlerdir<sup>30</sup>. Bu çalışmada soğuk intoleransı %67 oranında görülmüştür. Han ve ark.<sup>9</sup> başparmağın ampute falanks parçasını homodijital dorsoradial flep ile kullanarak distal başparmak rekonstrüksiyon sonuçlarını yayınlamıştır. Bu yöntemde, ampute tırnak yatağı ve falanks rekonstrüksiyon için greft olarak birlikte kullanılmış ve de kemik rezorpsiyon gelişmesini önlemek amacıyla donör alandaki periostu flebe dahil etmişler. Altı aylık takip sonuçlarına göre minimal kemik greft rezorpsiyonu bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Bu çalışmada iki nokta ayırım ortalamasını 9,9 mm olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise üç hastada (%37,5) kemik rezorpsiyonu görüldü ve iki nokta ayırım ortalaması 7,5 mm olarak tespit edildi.

Yang ve ark.<sup>21</sup> ayaktan ele serbest parmak flebi ile birlikte iliak krestten kemik grefti kullandıkları wrap-around flep yönteminde 15 hastanın hepsinde kemik rezorpsiyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, daha uzun greft kullanımı ile kemik rezorpsiyonu gelişme olasılığının arttığını belirtmişlerdir<sup>21</sup>. Çalışmamızdaki hastaların beklentileri estetik görünüme yönelik değil, fonksiyonel kayıp yaşamamaya yöneliktir. Başparmak distal falanksının hacmi diğer parmaklara göre daha büyüktür. Distal falanksın IP eklem seviyesine yakın ampütasyonlarında falanksın greft olarak kullanılması durumunda kemik hacminin ve uzunluğunun artmasına bağlı olarak rezorpsiyon gelişme olasılığını azaltmak ve revaskülarizasyonunu artırmak amacı ile tüm hastalarımızda ampute falanksın tırnak yatağı dahil tüm yumuşak dokuları debride edildi. Greft olarak kullanılan ampute falanks flep ile sarılarak tamamen örtüldü. Takiplerde hastalarımızın üçünde kemik rezorpsiyonu geliştiği tespit edildi. Üç hastanın da falanks ampütasyon seviyeleri diğer hastalara göre interfalangeal eklem seviyesine çok daha yakın olduğu için daha uzun bir falanks grefti ile rekonstrükte edilmişlerdi. Zaman içerisinde kemik rezorpsiyonuna bağlı uzunluk kayıpları olsa da hastalarda herhangi bir fonksiyonel açıdan kayba neden olmadı.

Distal başparmak rekonstrüksiyonlarının kazanımları arasında estetik görünüm önemlidir. Del Piñal ve ark.<sup>5</sup> ayaktan ele serbest parmak transferi ile rekonstrüksiyon yapılan hastaların kozmetik sonuçlarını görsel analog skorları ile değerlendirmiş ve ortalama 9,5'lik (aralık, 8-10) bir skor elde etmişlerdir<sup>5</sup>. Estetik sonuçları iyileştirmek için tırnak yatağının yeniden yapılandırılması gerekir. Ancak hastalarımızda fonksiyonel sonuçlar estetik kaygılardan çok daha önemliydi. Sonuç olarak, tırnak yatağını yeniden rekonstrükte etmek yerine daha fazla kemik yüzeyini vaskülarize doku ile kaplamayı tercih ettik. Hastalarımızın hiçbiri estetik görünümünden şikayetçi olmadı. Tüm hastalarımız ameliyat öncesinde tırnak yataklarının ameliyatta geri dönüşümsüz olarak çıkarılabileceği konusunda bilgilendirildi.

Hastalarımızın son kontrollerindeki değerlendirmelerinde hepsi yaralanma öncesi işlerine dönebildiler. Tüm flepler hayatta kaldı ve nekroz görülmedi. Ortalama Quick DASH skoru 2,55 idi. Beş hasta başparmaklarının son fonksiyonel durumunu subjektif olarak mükemmel, üç hasta ise iyi olarak değerlendirdi.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları örneklem sayısının küçük olması, retrospektif tasarım ve kontrol gruplarının olmamasıdır.

### SONUÇ

Başparmak distal uç ampütasyonlarının, ampute falanks greft olarak kullanılarak ters homodijital dorsoradial flep

ile rekonstrüksiyonunun, estetik beklentisi düşük olan veya tırnak yatağında geri dönüşümsüz hasar bulunan hastalarda diğer rekonstrüksiyon yöntemlerine alternatif olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2718, tarih: 10.03.2020).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.C., Ö.F.K., Konsept: N.C., M.K., Ö.F.K., H.M.Ö., Dizayn: N.C., M.K., Ö.F.K., H.M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.C., M.K., Ö.F.K., Analiz veya Yorumlama: N.C., M.K., Ö.F.K., H.M.Ö., Literatür Arama: N.C., M.K., Ö.F.K., Yazan: N.C., M.K., Ö.F.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Friedrich JB, Vedder NB. Thumb reconstruction. Clin Plast Surg. 2011;38:697-712.
2. Graham DJ, Venkatramani H, Sabapathy SR. Current Reconstruction Options for Traumatic Thumb Loss. J Hand Surg Am. 2016;41:1159-69.
3. Morrison WA. Thumb reconstruction: a review and philosophy of management. J Hand Surg Br. 1992;17:383-90.
4. Azari KA, Lee WPA. Thumb reconstruction. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH (eds), Green's Operative Hand Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1839-82.
5. Del Piñal F, Moraleda E, de Piero GH, Ruas JS, Galindo C. Onycho-osteocutaneous defects of the thumb reconstructed by partial hallux transfer. J Hand Surg Am. 2014;39:29-36.
6. Adani R, Woo SH. Microsurgical thumb repair and reconstruction. J Hand Surg Eur Vol. 2017;42:771-88.
7. Mantero R, Bertolotti P. Le cross-finger et réimplantation des extrémités digitales [Reimplantation of the finger tips using a cross-finger technique (author's transl)]. Ann Chir. 1975;29:1019-23.
8. Foucher G, Braga Da Silva J, Boulas J. La technique de "reposition-lambeau" dans les amputations digitales distales. A propos d'une série de vingt et un cas. Ann Chir Plast Esthet. 1992;37:438-42.
9. Han D, Sun H, Jin Y, Wei J, Li Q. A technique for the non-microsurgical reconstruction of thumb tip amputations. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66:973-7.
10. Alagoz MS, Uysal CA, Kerem M, Sensoz O. Reverse homodigital artery flap coverage for bone and nailbed grafts in fingertip amputations. Ann Plast Surg. 2006;56:279-83.

11. Kumta SM. Unfavourable results in thumb reconstruction. *Indian J Plast Surg.* 2013;46:294-302.
12. Merle M. A critical study of thumb reconstruction by second toe transfer. *Ann Chir Main Memb Super.* 1991;10:517-22.
13. Barmparas G, Inaba K, Teixeira PG, Dubose JJ, Criscuoli M, Talving P, et al. Epidemiology of post-traumatic limb amputation: a National Trauma Databank analysis. *Am Surg.* 2010;76:1214-22.
14. Slocum DB, Pratt DR. Disability evaluation for the hand. *J Bone Joint Surg Am.* 1946;28:491-5.
15. Emerson ET, Krizek TJ, Greenwald DP. Anatomy, physiology, and functional restoration of the thumb. *Ann Plast Surg.* 1996;36:180-91.
16. Komatsu S, Tamai S. Successful replantation of a completely cut-off thumb: case report. *Plast Reconstr Surg.* 1968;42:374-7.
17. Shale CM, Tidwell JE, Mulligan RP, Jupiter DC, Mahabir RC. A nationwide review of the treatment patterns of traumatic thumb amputations. *Ann Plast Surg.* 2013;70:647-51.
18. Muzaffar AR, Chao JJ, Friedrich JB. Posttraumatic thumb reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:103-22.
19. Kleinman WB, Strickland JW. Thumb reconstruction. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC (eds), *Green's Operative Hand Surgery.* 4th ed. Churchill Livingstone: Philadelphia; 1999:2068-170.
20. Elsayh NI. Replantation of a completely amputated distal segment of a thumb. Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1977;59:579-81.
21. Yang K, Zhao Z, Pan Y, Song F, Deng J, Zhu J. Resorption of Iliac Bone Grafts Following Wrap-Around Flap for Thumb Reconstruction: A Follow-Up Study. *J Hand Surg Am.* 2020;45:64.e1-8.
22. Woo SH, Seul JH. Distal thumb reconstruction with a great toe partial-nail preserving transfer technique. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101:114-9.
23. Woo SH, Lee GJ, Kim KC, Ha SH, Kim JS. Immediate partial great toe transfer for the reconstruction of composite defects of the distal thumb. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:1906-15.
24. Adani R, Cardon LJ, Castagnetti C, Pinelli M. Distal thumb reconstruction using a mini wrap-around flap from the great toe. *J Hand Surg Br.* 1999;24:437-42.
25. Adani R, Marcoccio I, Tarallo L, Fregni U. The aesthetic mini wrap-around technique for thumb reconstruction. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2005;9:42-6.
26. Morrison WA. Thumb reconstruction: a review and philosophy of management. *J Hand Surg Br.* 1992;17:383-90.
27. Efanov JI, Wong C, Guilbault C, Bou-Merhi J, Harris PG, Izadpanah A, et al. Investigating Patients' Perception of Microvascular Free Toe Flap for Reconstruction of Amputated Thumbs: A Guide for Surgeons during Informed Consent. *J Reconstr Microsurg.* 2018;34:692-700.
28. Moschella F, Cordova A. Reverse homodigital dorsal radial flap of the thumb. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:920-6.
29. Hrabowski M, Kloeters O, Germann G. Reverse homodigital dorsoradial flap for thumb soft tissue reconstruction: surgical technique. *J Hand Surg Am.* 2010;35:659-62.
30. Dubert T, Houimli S, Valenti P, Dinh A. Very distal finger amputations: replantation or "reposition-flap" repair? *J Hand Surg Br.* 1997;22:353-8.



# Kliniğimizde Tanı Koyulan Bazal Hücreli Karsinom Olgularının Retrospektif İncelenmesi

## Retrospective Analysis of Patients with Basal Cell Carcinoma Diagnosed in Our Clinic

© Hülya ALBAYRAK<sup>1</sup>, © Onur RAİMOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup>Çorlu Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bazal hücreli karsinom (BHK) derinin en sık görülen malignitesidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Çalışmamızın amacı bölgemizde sık olarak görülen BHK'nın klinik ve demografik özelliklerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne Ocak 2014–Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran 256 hastada histopatolojik olarak tanısı konulan 273 BHK çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör histopatolojik alt tipi, tümör lokalizasyonu, hastaların eşlik eden komorbiditeleri belirlenerek retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 256 BHK hastasının yaş ortalaması istatistiksel olarak 67,67 idi ve en genç hasta 32, en yaşlı hasta 104 yaşındaydı. Hastaların 137'si erkek (%56,5), 119'u kadındı (%46,5). En sık görülen histopatolojik alt tip %61,5 oranında (n=168) nodüler tip ve en sık görülen lokalizasyon %88,3 oranında (n=241) baş-boyun bölgesiydi.

**Sonuç:** BHK yavaş büyüme paternine sahip olan, lokal invaziv karakterde en sık görülen epidermal malign kutanöz tümördür. Sıklıkla 50 yaş üzerinde, ultraviyole maruziyetinin yoğun olduğu baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Bizim çalışmamızda da; BHK'nın en sık 70–80 yaş aralığında, baş-boyun bölgesinde ve en sık nodüler tipte olduğu görüldü. Gövdede yüzeysel tip daha fazla görülmekteydi. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı aynı olmasına rağmen erken yaşlarda kadınlarda daha sık görülmekteydi.

**Anahtar Kelimeler:** Bazal hücreli karsinom, histopatolojik alt tipler, baş-boyun, nodüler tip bazal hücreli karsinom

### ABSTRACT

**Aim:** Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy of the skin and its incidence is steadily increasing. The aim of our study was to reveal the clinical and demographic characteristics of BCC.

**Materials and Methods:** The study included 273 BCC that were histopathologically diagnosed in 256 patients who admitted the Dermatology Clinic of Tekirdağ Namık Kemal University between January 2014 and January 2019. The patients' age, gender, tumor histological subtype, tumor localization, and co-morbid conditions were all assessed retrospectively in the study.

**Results:** The mean age of the 256 patients included in the study with BCC was statistically 67.67, with the youngest patient being 32 and the oldest patient being 104 years old. Of the patients, 137 were male (56.5%), and 119 were female (46.5%). The most common histopathological subtype observed was the nodular type, accounting for 61.5% (n=168), and the most frequent localization was the head and neck region, accounting for 88.3% (n=241).

**Conclusion:** BCC is the most common epidermal malignancy of the skin, characterized by a slow growth pattern and a locally invasive nature. It often occurs in individuals aged 50 and above, particularly in the head and neck region where there is intense exposure to ultraviolet radiation. In our study, we also observed that BCC was most frequently seen in the 70–80 age range, primarily in the head and neck region, and predominantly in the nodular subtype. The superficial type was more commonly observed on the trunk. Although the incidence of BCC is similar between males and females, it tends to occur more frequently in females at younger ages.

**Keywords:** Basal cell carcinoma, histopathological subtype, head-neck, nodular type basal cell carcinoma

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hülya ALBAYRAK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Tel.:** +90 506 715 50 65 **E-posta:** halbayrak@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2022-578X

**Geliş tarihi/Received:** 09.11.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.05.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom (BHK) en sık görülen non-melanom deri kanseri türüdür ve tüm deri kanserlerinin %75'ini oluşturur<sup>1</sup>. Epiderminin bazal hücre tabakasındaki farklılaşmamış hücrelerden veya kıl folikülünün dış kök kılıfından köken alır<sup>2</sup>. Yaş ve BHK gelişme riski arasındaki logaritmik ilişki kanıtlanmıştır<sup>3</sup>. Deride herhangi bir yerde görülebilmekle birlikte, %80'den fazlası baş-boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkmaktadır<sup>4</sup>. Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yakın gelecekte BHK görülme sıklığında daha da artış görülmesi beklenmektedir<sup>5</sup>. Genel olarak yavaş büyüyen ve nadiren metastaz yapan bu tümörler, çoğunlukla yüzü tutması, tekrarlama eğilimi, dokuda lokal invazyon ve destrüksiyon yapma olasılığı nedeniyle önemli oranda morbiditeye yol açabilmektedir<sup>6</sup>. Kronik güneş hasarı BHK gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir, ultraviyole B (UVB) hasarı ile BHK'ların başlangıç zamanı arasında yaklaşık 15-20 yıl vardır<sup>7</sup>. Çalışmamızda en sık görülen deri tümörü olan BHK ile ilgili kendi klinik verilerimizin oluşturulup literatürle karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Dermatoloji Kliniği'ne 2014 Ocak-2019 Ocak ayları arasında başvuran klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonrası BHK tanısı almış 256 hasta dahil edildi. Etik onay Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2019.67.04.14 protokol numarası ile 23.03.2020 tarihinde alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar detaylı muayene edilip, BHK düşünülerek tarafımızca biyopsi alınarak ya da eksize ettirilerek histopatolojik incelemesi BHK olarak konan hastaların yaş, cinsiyet, tümör histopatolojik alt tipi, tümör lokalizasyonu ve hastaların eşlik eden diğer hastalıkları değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Ölçülen verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenlerin ise n ve yüzde değerleri verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizi için Student's t-testi kullanıldı ve normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümleri karşılaştırmak için Friedman testi kullanıldı. Ölçümler arasında fark varsa, ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm istatistikler için p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

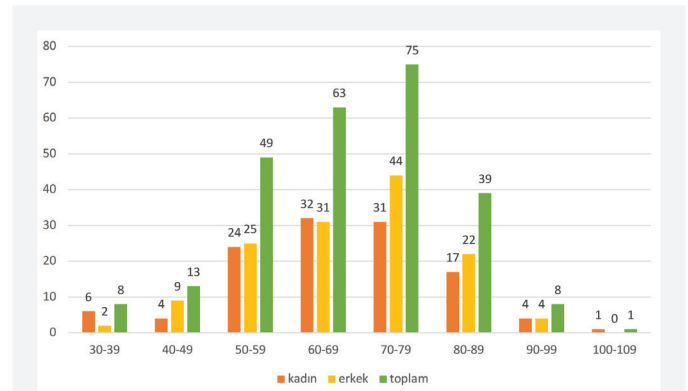
Çalışmaya alınan 256 hastanın 137'si erkek (%53,5), 119'u kadındı (%46,5). En genç hasta 32, en yaşlı hasta 104 yaşındaydı.

Hastaların yaş ortalaması 67,67±13,45 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 68,24±12,81, kadınların yaş ortalaması 67,02±14,18 idi. Erkek ve kadınlarda BHK görülme yaşı ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki 256 hastada 273 BHK mevcuttu. Hastaların %94,9'u (n=243) tek lezyon ile başvurmuştu. Diğer hastalarda çoklu lezyonlar mevcuttu.

En sık görülen histopatolojik alt tip %61,5 oranında (n=168) nodüler tipti. %13,9 oranı ile ikinci sıklıkta (n=38) görülen yüzeysel tip, en az görülen %0,4 oranında (n=1) keratotik tipti. BHK'nın en sık görüldüğü bölge %88,3 oranı ile (n=241) baş-boyun bölgesi idi, %8,1 oranı ile (n=22) bunu takip eden bölge gövde, en az görülen bölge ise üst ekstremiteydi. Yüz bölgesinde en sık yerleştiği alanlar; %24,5 oranı ile (n=67) burun ve ardından ikinci olarak %14,7'si (n=40) yanak bölgesinde yerleşmekteydi. %12,1'i ise (n=33) saçlı derideydi. Baş boyun bölgesinde en az lezyon postaurikular bölgede, tüm vücut bölgeleri içinde ise en az lezyon üst ekstremitede saptandı. Tümörlerin histopatolojik türleri ve 4 ana anatomik vücut bölgesine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tümör histopatolojik tiplerini vücut anatomik lokalizasyonlarında görülme sıklıklarına göre değerlendirdiğimizde nodüler tip %94 oranında (n=158) en fazla baş boyun bölgesinde görülmektedir. Yüzeysel tip %57,9 oranında (n=22) en fazla baş boyun bölgesinde görülmesine rağmen üst ekstremitede görülmedi. Morfeiform tip (n=14), infiltratif tip (n=9), adenoid tip (n=4), keratotik tip (n=1), mikronodüler tip (n=2) lezyonları %100 oranında baş-boyun bölgesindeydi. Bazoskuamöz tip %85,7 oranı ile en sık baş-boyun bölgesinde (n=6), mikst tip ve pigmente tip de sırasıyla %90,9 (n=10) ve %78,9 (n=15) oranında en fazla baş-boyun bölgesindeydi. Tümör histopatolojik alt grupları kendi içerisinde karşılaştırıldığında yüzeysel BHK'nın gövde ve ekstremitelerde yerleşme eğilimi diğer histopatolojik alt tiplere göre anlamlı olarak yüksek



Grafik 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılım aralıkları



bulunmuştur (p=0,001). Tümör histopatolojik alt tiplerinin vücut anatomik lokalizasyonlarına göre görülme sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir.

Gövde ve alt ekstremitte tümörleri erkeklerde daha sık görülmekteydi. Çalışmada tümör histopatolojik alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında nodüler, yüzeysel, morfeiform, keratotik ve infiltratif tip erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekteydi. Adenoid tip kadın ve erkeklerde aynı oranda, bazoskuamöz, pigmente, mikronodüler ve mikst tip kadınlarda daha sıkı. Anatomik bölgelerdeki tümörlerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında; en sık komorbidite hastaların %68,4'ünde (n=175) hipertansiyon, %17,5'inde (n=45) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %16'sında (n=41) gonartrozdu. Çalışmada hastalara eşlik eden deri dışı maligniteler değerlendirildiğinde 256 hastanın 8 tanesine BHK dışında maligniteler eşlik etmekteydi. BHK dışı malignite eşlik eden 3 hastada akciğer kanseri, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada kronik lenfositler lösemi, 1 hastada rektum kanseri mevcuttu. Histopatolojik alt tiplere göre bakıldığında sadece nodüler ve bazoskuamöz tip BHK'ya deri dışı malignite eşlik etmekteydi.

## TARTIŞMA

BHK daha çok yaşlı popülasyonda görülmesine rağmen genç yaş gruplarında da görülebilmektedir. Çalışmamızdaki BHK hastalarının en büyük çoğunluğu 70-80 yaş aralığında idi ve bunu 60-70 yaş aralığı takip etmekteydi. Devine ve ark.'nın<sup>8</sup>

yaptıkları 797 hasta içeren restrospektif çalışmada hastaların %81'i 65 yaş üzeriydi. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve cinsiyete göre dağılımları Devine ve ark.'nın<sup>8</sup> çalışması ile uyumlu bulundu. Çalışmamızdaki hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde 40 yaş altındaki hastaların %75'i (n=6) kadındı. Solaryum, güneşlenme gibi alışkanlıkların kadın popülasyonda daha yaygın olması, genç yaşlarda kadın hastalarda artmış insidansın nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmadaki hastalarda tümör sayısına bakıldığında tanı konulduğunda hastaların %94,9'unda (n=243) 1 tümör, diğer hastalarda birden fazla tümör vardı. BHK'ların çoğu tanı konulduğunda tek lezyon olmasına rağmen, birden fazla tümör eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir. Kim ve ark.<sup>9</sup> yaptıkları olgu sunumunda BHK'ların non-sendromik bir şekilde de multipl görülebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda BHK tümörleri arasında en sık görülen nodüler tip %61,2 (n=167) idi. Diğerleri de sıklık sırasına göre yüzeysel tip %13,9 (n=38), pigmente tip %7,3 (n=20), morfeiform tipte %5,1 (n=14) idi. Betti ve ark.<sup>10</sup> İtalya'da 693 hasta ile yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi BHK'nın %64,8 ile en sık görülen tipi nodüler tip, ikinci en sık görülen tipi ise %17,5'lik oran ile yüzeysel tip olduğunu bildirmişlerdir. Scrivener ve ark.'nın<sup>11</sup> 2002'de Fransa'da 13.457 BHK hastasıyla yaptıkları çalışmada %78,7 oranla en sık nodüler tip sırasıyla %15,1 ile yüzeysel ve %6,2 ile morfeiform tip görülmüştür. Çalışmamızdaki tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı literatürdeki bu iki çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Lezyonlar anatomik bölgelere göre gruplandırıldığında %88,3

**Tablo 1. Tümörlerin histopatolojik türleri ve 4 ana anatomik vücut bölgesine göre dağılımı**

Histopatolojik tip	Baş-boyun	Gövde	Alt ekstremitte	Üst ekstremitte	Toplam
Nodüler	158 (%65,6)	4 (%18,2)	5 (%62,5)	1 (%50)	168
Yüzeysel	22 (%9,1)	14 (%63,6)	2 (%25)	0 (%0)	38
Morfeiform	14 (%5,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	14
İnfiltratif	9 (%3,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9
Adenoid	4 (%1,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4
Bazoskuamöz	6 (%2,4)	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	7
Keratotik	1 (%0,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1
Mikst	10 (%4,1)	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	11
Pigmente	15 (%6,2)	2 (%9,1)	1 (%12,5)	1 (%50)	19
Mikronodüler	2 (%0,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2
Toplam	241	22	8	2	

**Tablo 2. Anatomik bölgelerdeki tümörlerin cinsiyete göre dağılımı**

Anatomik bölge	Erkek	Kadın	Toplam
Baş-boyun	126 (%52,3)	115 (%47,7)	241 (%100)
Gövde	14 (%63,6)	8 (%36,4)	22 (%100)
Alt ekstremitte	7 (%87,5)	1 (%12,5)	8 (%100)
Üst ekstremitte	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)

oranla en fazla baş-boyun bölgesinde, sonrasında %8,1 oranında gövdede idi. Souza ve ark.<sup>12</sup> tarafından Brezilya'da yapılan 1.042 lezyonluk retrospektif başka bir çalışmada tümörlerin %79'unun baş-boyun bölgesinde, %13'ünün gövdede olduğu bildirilmiştir. Subramaniam ve ark.<sup>13</sup> 2017'de Avustralya'da yaptıkları çalışmada vücut anatomik bölgelerine göre lezyonların en çok %40,2 oranıyla baş-boyun bölgesine yerleştiğini bildirmişlerdir. Baş-boyun bölgesini %33,9 ile gövde izlemiştir. Çalışmamızın anatomik dağılıma göre sonuçları da literatürle uyumlu idi. Subramaniam ve ark.'nın<sup>13</sup> yaptığı çalışmada gövdedeki lezyon oranının çalışmamıza göre yüksek olmasının sebebi, hastaların farklı fenotipik özellikleri ve çalışmanın yapıldığı bölgelerin farklı coğrafik özelliklerinden kaynaklanan güneş maruziyeti olabilir. Bu çalışmada baş-boyun bölgesindeki lezyonların %27,8'i burunda, %16,5'i alında, %13,6'sı saçlı derideydi. Baş-boyun bölgesindeki farklı anatomik bölgelerdeki lezyonlara bakıldığında Souza ve ark.'nın<sup>12</sup> yaptığı çalışmada en çok %39,1 oranında burun, %14,3 oranında çene ve %12 oranında alında görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu iki çalışmada da baş-boyun bölgesinde en çok tümör görülen lokalizasyon burundu. BHK'nın baş-boyun bölgesinde en çok burunda görülmesinin nedeni, anatomik yapısı gereği burnun UVB ışınlarına daha çok maruz kalması olabilir. Burun gibi anatomik ve fonksiyonel açıdan önemli bir organda yüksek oranda görülmesi lokal invazyon yapmadan erken tanı konulup, tedavi edilmesinin önemini de göstermektedir.

Çalışmamızda farklı anatomik bölgelerdeki tümör histopatolojik alt tiplerinin görülme sıklığına bakıldığında baş-boyun, alt ve üst ekstremitelerde en sık görülen tip nodüler tipti. Gövdede en sık olarak yüzeysel tip BHK görüldü, özellikle de gövde arka yüzde görülme sıklığı daha yüksekti. Bastiaens ve ark.<sup>14</sup> da yaptıkları çalışmada gövde ve ekstremitelerde en sık yüzeysel tipin görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda vücut anatomik bölgelerindeki tümörler incelendiğinde üst ekstremitedeki lezyonlarda kadın ve erkeklerde görülme oranı eşit, diğer bölgelerde görülme oranı erkeklerde kadınlardan fazlaydı. Souza ve ark.<sup>12</sup> yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak alt ekstremitelerde lezyonlarında kadınlarda görülme oranı anlamlı yüksek, diğer bölgelerdeki sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdi.

Hastalardaki deri dışı malignensi oranı %3'tü. Reinou ve ark.'nın<sup>15</sup> yaptığı çalışmada BHK'da komorbid malignensi oranı %9,2 saptanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda bu oran düşük bulunmuştur. Hasta sayımızın daha az olması ve çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki kanser insidanslarının farklı olması bu oranları değiştirebilmektedir. BHK'nın görülme yaşı itibarı ile hastalarda BHK ile malignensi birlikteliğinin yüksek olması doğaldır. Fakat çeşitli malignensiler

ile BHK ile arasında ilişki saptayabilmek için daha geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlı yönleri olarak tek merkezli, retrospektif olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması gösterilebilir.

### SONUÇ

BHK kadın ve erkeklerde en sık görülen malignitedir, BHK'nın ortaya çıkma yaşında kadın ve erkek grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Histopatolojik alt tiplere göre baktığımızda en sık nodüler tip BHK görülmüştür. Tümörlerin çoğu tanı konduğu zaman tek tümör olarak ortaya çıkmıştır. Eş zamanlı olarak ortaya çıkan tümörler arasında multipl BHK'nın görüldüğü sendromlar tespit edilmemiştir. Erken yaşlarda görülen BHK tümörlerinde, özellikle 30-40 yaş aralığında kadınlarda artmış bir insidans mevcuttur. Vücut anatomik lokalizasyonlarına göre BHK alt tiplerinin sıklığını incelediğimizde çoğu anatomik bölgede en sık görülen histopatolojik alt grup nodüler tip olurken, gövde arka yüz (sırt) bölgesinde yüzeysel BHK'nın görülme sıklığı anlamlı olarak diğer tiplerden fazladır. BHK vücutta en sık baş-boyun bölgesinde, baş boyun bölgesinde de sırasıyla burun, yanak ve saçlı deride bulunmaktadır. Özellikle güneş gören anatomik bölgelerde daha sık olması patogenezinde kümülatif güneş hasarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle güneş maruziyeti fazla olan bölgelerde yaşayan ve güneşe daha çok maruz kalan işlerde çalışan bireyler daha dikkatli olmak üzere tüm bireyler güneşten koruyucu şapka ve giysi kullanmak gibi önlemler alarak BHK'dan korunmaya çalışmalıdır. Özellikle 50 yaş üzerindeki bireyler ve BHK için risk faktörlerine sahip olan bireylerin daha erken yaşlarda en az yılda bir defa deri muayenesi olması BHK ve diğer melanositik ve non-melanositik deri kanserlerinin erken teşhis edilmesi açısından önemlidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Etik onay Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2019.67.04.14 protokol numarası ile 23.03.2020 tarihinde alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.A., O.R., Konsept: H.A., O.R., Dizayn: H.A., Veri Toplama veya İşleme: O.R., Analiz veya Yorumlama: H.A., O.R., Literatür Arama: H.A., O.R., Yazan: H.A., O.R.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Goto M, Kai Y, Arakawa S, Oishi M, Ishikawa K, Anzai S, et al. Analysis of 256 cases of basal cell carcinoma after either one-step or two-step surgery in a Japanese institution. *J Dermatol.* 2012;39:68-71.
2. Soyer HP, Rigel DS, Wurm EMT. Actinic keratosis Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Callen JP, Cerroni L, Heymann WR, Hruza GJ, Mancini AJ, Patterson JW, Röcken M, Schwarz T, eds. *Dermatology.* 3th ed. Elsevier Saunders; Press: 2012;1784-92.
3. Holm AS, Nissen CV, Wulf HC. Basal Cell Carcinoma is as Common as the Sum of all Other Cancers: Implications for Treatment Capacity. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:505-9.
4. Handa Y, Kato Y, Ishikawa H, Tomita Y. Giant superficial basal cell carcinoma of the scrotum. *Eur J Dermatol.* 2005;15:186-8.
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069-80.
6. Verduzco-Martínez AP, Quiñones-Venegas R, Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A. Correlation of dermoscopic findings with histopathologic variants of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2013;52:718-21.
7. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18:8-20.
8. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56:101-6.
9. Kim DH, Ko HS, Jun YJ. Nonsyndromic Multiple Basal Cell Carcinomas. *Arch Craniofac Surg.* 2017;18:191-6.
10. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 1995;34:174-6.
11. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147:41-7.
12. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarlé RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol.* 2011;86:272-7.
13. Subramaniam P, Olsen CM, Thompson BS, Whiteman DC, Neale RE; QSkin Sun and Health Study Investigators. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol.* 2017;153:175-82.
14. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol.* 1998;110:880-4.
15. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer.* 2014;111:203-6.



# Hospitalize Edilen Yaşlılarda Mortalite ile İlişkili Olan Faktörler

## Factors Associated with Mortality in Hospitalized Older Adults

✉ Pınar TOSUN TAŞAR<sup>1</sup>, ✉ Sevnaz ŞAHİN<sup>2</sup>, ✉ Ömer KARAŞAHİN<sup>3</sup>, ✉ Mevlüt ÜNEŞ<sup>4</sup>, ✉ Zehra KOSUVA ÖZTÜRK<sup>2</sup>, ✉ Fisun ŞENUZUN AYKAR<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>4</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>5</sup>İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda hospitalize edilen yaşlılarda kolay ulaşılabilir laboratuvar parametreleri ile mortalite açısından risk değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma ülkemizin iki bölgesindeki iki büyük üniversitenin dahili servislerinde hospitalize edilen geriatric hastalar arasında yapıldı. Bilgiler hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan retrospektif olarak tarandı. Hastaların sağkalım bilgileri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi'nden elde edildi. Hastaların 30 günlük ve 1 yıllık sağkalım bilgilerine ulaşıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya dahil edilen 1,465 hastanın yaş ortancası 74 yıl idi ve %51'i kadındı. Hastaların 115'inin (%7,8) 30 gün ve 382'sinin (%26,1) 12 ay içerisinde öldüğü görüldü. Otuz günlük mortalite için enfeksiyon hastalıklarının 2,109 kat, palyatif destek alanların 5,982 kat, malignitenin 2,514 kat, Charlson Komorbidite İndeksi'nde (CCI) bir birimlik artışın 1,219 kat, MPV'deki bir birimlik artışın 1,525 kat, C-reaktif proteindeki (CRP) bir birimlik artışın 1,006 kat bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü (sırasıyla p=0,006, p=0,006, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). On iki aylık mortalite için enfeksiyon hastalıklarının 1,978 kat, palyatif desteğin 6,506 kat, malignitenin 2,654 kat, CCI'deki bir birimlik artışın 1,200 kat, CRP'deki bir birimlik artışın 1,006 kat bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü (sırasıyla p=0,010, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001).

**Sonuç:** CCI'deki, CRP değerindeki, NLO'daki artışın hem 30 günlük mortalite hem de 12 aylık mortalite riskini artırdığı görülmüştür. MPV'deki bir birimlik artışın 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olup %52,5 olasılıkla mortaliteyi artırdığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Mortalite, yaşlı, faktör

### ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate mortality risk associated with readily accessible laboratory parameters and underlying conditions in hospitalized older adults.

**Materials and Methods:** This retrospective study included geriatric patients admitted for inpatient care to the internal medicine wards of two major university hospitals in two different regions of Turkey. Data related to the patients were collected by retrospective review of patient charts and electronic records. Survival data were obtained from the Death Reporting System of the Turkish Ministry of Health. Survival after admission at 30 days and 1 year was noted.

**Results:** The study included 1,465 hospitalized older adults with a median age of 74 years, of whom 51% were women. Of these patients, 115 (7.8%) died within 30 days and 382 (26.1%) died within 12 months. For 30-day mortality, independent risk factors appeared to be infectious diseases [odds ratio (OR) 2.109, p=0.006], receiving palliative support (OR 5.982, p=0.006), malignancy (OR 2.514, p=0.001), Charlson Comorbidity Index (CCI) (OR 1.219 per unit increase, p<0.001), MPV (OR 1.525 per unit increase, p<0.001), and CRP (OR 1.006 per unit increase, p<0.001). For 12-month mortality, independent risk factors were found to be infectious diseases (OR 1.978, p=0.01), palliative support (OR 6.506, p<0.001), malignancy (OR 2.654, p<0.001), CCI (OR 1.200 per unit increase, p<0.001), and CRP (OR 1.006 per unit increase, p<0.001).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Pınar TOSUN TAŞAR, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

Tel.: +90 505 398 89 85 E-posta: pinar.tosun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2617-4610

Geliş tarihi/Received: 14.04.2023 Kabul tarihi/Accepted: 31.05.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

**Conclusion:** The results of this study show that CCI, CRP, and NLR were associated with higher mortality both at 30 days and 12 months. A one-unit increase in MPV was an independent risk factor for 30-day mortality and increased the odds of mortality by 52.5%.

**Keywords:** Mortality, elderly, factors

## GİRİŞ

Son yıllarda tüm dünyada yaşlı popülasyonun oranı giderek artmaktadır. Şu an 60 yaş ve üzerinde yaşlı nüfus oranı yaklaşık %11 iken, 2050'de bu oranın %22 olması beklenmektedir<sup>1</sup>. Yaşlı popülasyonun artması hospitalize edilen yaşlı sayısının artışına neden olmaktadır. Ancak yaşlı hastalar hospitalizasyon sürecinde fonksiyonellikte kayıp<sup>2</sup>, uzamış yatış süresi, artan bakım ihtiyacı nedeniyle huzurevi ya da bakım evine yönlendirilme<sup>3</sup> ve artan sağlık bakım ücretleri ile karşı karşıyadırlar. Bu nedenle yüksek riskli olan hastaların erken tespit edilmesi ile uygun tedavinin hızla uygulanarak hastanede kalış süresi ve dolaylı kayıplıların önüne geçmek mümkündür. Yaşlılarda hospitalizasyonla ilgili çalışmalar genellikle kognitif fonksiyonlar, düşme, fonsiyonellik, inkontinans gibi geriatrik sendromlar üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>4</sup>. Bu çalışmalarda hastaneye başvuru anında fiziksel durum ve kognitif fonksiyonların en önemli faktör olduğu gösterilmiştir<sup>5</sup>. Ancak laboratuvar parametrelerinin mortalite üzerine etkisini gösteren çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Bu parametrelerin prognoz üzerine etkisinin, özellikle hasta potansiyeli yüksek ancak kapasitesi sınırlı merkezlerde hasta seçimini kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda oldukça geniş bir kohort ve kolay ulaşılabilir laboratuvar parametreleri ile mortalite açısından risk değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Bu retrospektif çalışma 1 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında ülkemizde iki bölgemizde iki büyük üniversitede dahili servislerde hospitalize edilen geriatrik hastalar arasında yapılmıştır.

Lösemi, miyelodisplastik sendrom, miyelofibrozis ya da miyeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalık nedeniyle hospitalize edilen, travma ilişkili, dahili servisler dışında veya kemoterapi almak üzere hospitalize edilen ve hospitalize edildiği anda tam kan sayımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, başvuru nedenleri (böbrek hastalığı, elektrolit inbalansı, enfeksiyon ve endokrin hastalıkları, deliryum, malnütriyon, gastrointestinal kanama, karaciğer hastalığı, palyatif destek, genel takip ve muayene) hospitalize edildiği andaki tam kan sayımı hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların tanıları

Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırma Hastalıklar ve İlgili Sağlık Sorunları (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kodlarından ve dosyalardaki anamnezlerden elde edildi. Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO), değerleri kayıt altına alınmıştır. Tam kan sayımı otomatik olarak kan hücresi sayacı ile ölçülmüştür (Sysmex XN-1000). NLO oranı hospitalize edilen yaşlıların yatış gününde aynı kan örneğinde nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Chronic Health Evaluation I Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) kolay ve hızlı uygulanabilir olan ve mortaliteyi öngörmedeki başarısı ile yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İlk olarak literatürde 1987'de geliştirilmiş olsa da<sup>6</sup> 1992'de modifiye edilmiştir<sup>7</sup>. Hastaların sağkalım bilgilerine hastaların vatandaşlık numaraları kullanılarak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi'nden sağkalım bilgileri elde edilmiştir. Hastaların 30 günlük ve 1 yıllık sağkalım bilgilerine ulaşılmıştır.

Çalışma İzmir Tınaztepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (karar no: 13, tarih: 20/04/2021) gerekli izinler alınarak gerçekleştirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 21 paket programına kaydedilmiş ve tekrar aynı program kullanılarak analizler yürütülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmış ve veriler ortanca (en küçük-en büyük değer), sayı ve yüzde dağılımı ile sunulmuştur. Elde edilen veriler mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar açısından karşılaştırılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Otuz günlük mortalite için kategorik ve zaman değişkenlerinden istatistiksel olarak anlamlı bulunan enfeksiyon hastalığı, palyatif destek, diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), malignite, CCI, MPV ve C-reaktif proteindeki (CRP) değeri ile çok değişkenli çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Model: Forward: LR. Entry: 0,05 ve Removal: 0,10).

### BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen 1,465 hastanın yaş ortancası 74 (en küçük-en büyük; 60-99) ve 747'si (%51,0) kadındı. Hastaların 115'i (%7,8) 30 gün ve 382'si (%26,1) 12 ay içerisinde öldüğü görüldü. Hastane yatış nedenlerinin 30 günlük ve 12 aylık mortalite açısından dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre enfeksiyon hastalıkları, deliryum, malnütriyon ve palyatif

destek nedeni ile hastane yatışı olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, endokrin hastalıkları olanlarda ise istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta 30 günlük ve 12 aylık mortalite gözlenmiştir.

Altta yatan hastalıkların ve başlangıç laboratuvar bulgularının 30 günlük ve 12 aylık mortalite açısından dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. HT, DM, KAH olanlarda 30 günlük mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta, malignite varlığında ise 30 günlük mortalite anlamlı olarak daha sık saptandı. On iki ay içerisinde ölenlerde ise malignite, kronik böbrek yetmezliği, Alzheimer hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı anlamlı olarak daha sık iken HT ve DM anlamlı olarak daha az sıklıkta saptandı. Otuz günde mortalite gelişenlerde, Hb, lenfosit sayısı, PLT, PLT/MPV anlamlı olarak daha düşük, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO, MPV, CRP ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. On iki ayda mortalite görülenlerde ise Hb, lenfosit sayısı, anlamlı olarak daha düşük, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO, CRP ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Otuz günde ve 12 ayda mortalite açısından hastane yatış nedeni, altta yatan hastalıklar ve başlangıç laboratuvar bulgularından anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan lojistik regresyon modeli Tablo 3'te sunulmuştur. Enfeksiyon hastalıkları, palyatif destek nedeni ile hastaneye yatırılanlar ve altta yatan hastalıklardan malignite varlığı hem 30 gün hem de 12 ay mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. DM varlığı ise her iki takip sürecinde mortalite açısından koruyucu ve 0,4 kat mortalite riskini azaltırken, KAH varlığı sadece 30 günlük mortalite açısından koruyucu bulunmuştur. CCI'deki bir birimlik artış hem 30 günlük hem de 12 aylık mortalite riskini 1,2 kat artırdığı görülmüştür. MPV'deki bir birimlik artış sadece 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olup riski 1,5 kat artırdığı görülmüştür. CRP değerindeki bir birimlik artış ise hem

30 günlük mortalite hem de 12 aylık mortalite riskini anlamlı olarak 1,006 kat artırdığı görülmüştür.

## TARTIŞMA

NLO, tam kan sayımı sırasında kolayca hesaplanabilen, sistemik bir enflamasyon belirteçidir. Doğal ve kazanılmış immün sistem arasındaki dengenin bir göstergesidir. Yüksek NLO'nun onkoloji hastalarında<sup>8</sup>, akciğer<sup>9</sup>, over<sup>10</sup>, meme<sup>11</sup> kanserli hastalarda, sepsis ve bakteriyemisi olan hastalarda<sup>12-14</sup>, kardiyovasküler hastalık, akut koroner sendrom ve inme sonrasında mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>15-17</sup>. Kim ve ark.<sup>18</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (MI) tanısı ile primer perkütan anjiyoplasti yapılan hastalarda işlem öncesi bakılan yüksek NLO düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hwang ve ark.<sup>13</sup> tarafından acil servise başvuran kişiler arasında yapılan bir çalışmada sepsis ve septik şoku olanlarda yüksek NLO'nun bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek NLO, akut iskemik inme tanısı olan kişilerde inmenin ciddiyeti için de risk oluşturmaktadır<sup>15</sup>. Olası nedenler arasında nötrofillerden salınan enflamatuvar proseslerin vasküler damarda dejenerasyona yol açtığı, lenfositlerin ise anti aterosklerotik rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hospitalize edilen yaşlılarda ilk bir ayda ve 12. ayda yüksek NLO'nun mortaliteyi artırdığı görülmüştür. NLO düzeyi ile hospitalize edilen hastalar arasında mortaliteyi açıklayan ilişki tam olarak açık değilse de olası mekanizmalar arasında akut hastalığa bağlı olan sistemik enflamasyon yer almaktadır. NLO'nun mortaliteyi artırmasının nedenleri arasında altta yatan sepsis, bakteriyemi veya akut hastalık yer almaktadır. Diğer olası nedenlerden biri ise yaşlanma sürecinde doğal olarak artan kronik enflamasyondur<sup>16</sup>. Ancak hospitalize edilen yaşlılarda NLO ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösterecek daha fazla sayıda çalışma yapılmalıdır.

**Tablo 1. Hastane yatış nedenlerinin 30 günlük ve 12 aylık mortalite açısından dağılımı**

	Mortalite		p	12 ay		p
	30 gün			Var (n=382)	Yok (n=1083)	
	Var (n=115)	Yok (n=1350)				
Böbrek hastalıkları ve elektrolit bozuklukları	48 (41,7)	460 (34,1)	0,097	175 (45,8)	333 (30,7)	<0,001
Enfeksiyon hastalıkları	33 (28,7)	204 (15,1)	<0,001	<b>101 (26,4)</b>	<b>136 (12,6)</b>	<0,001
Endokrin hastalıkları	15 (13,0)	374 (27,7)	<0,001	<b>71 (18,6)</b>	<b>318 (29,4)</b>	<0,001
Deliryum	8 (7,0)	45 (3,3)	0,046	<b>23 (6,0)</b>	<b>30 (2,8)</b>	0,003
Malnutrisyon	20 (17,4)	90 (6,7)	<0,001	<b>58 (15,2)</b>	<b>52 (4,8)</b>	<0,001
GIS kanama	3 (2,6)	58 (4,3)	0,383	16 (4,2)	45 (4,2)	0,978
Karaciğer hastalıkları	9 (7,8)	71 (5,3)	0,245	33 (8,6)	47 (4,3)	0,001
Palyatif destek	10 (8,7)	13 (1,0)	<0,001	<b>15 (3,9)</b>	<b>8 (0,7)</b>	<0,001
Genel takip ve tetkik	45 (39,1)	474 (35,1)	0,387	<b>134 (35,1)</b>	<b>385 (35,5)</b>	<b>0,869</b>

GIS: Gastrointestinal, Böbrek hastalıkları ve elektrolit bozuklukları: Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, hiponatremi, hipernatremi, üremi, hipervolemik; Enfeksiyon hastalıkları: Pnömoni, diyabetik ayak enfeksiyonu, dekübit ülser enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu; Endokrin hastalıkları: Hiperglisemi, hipoglisemi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipofizer yetmezlik, osteoporoz

**Tablo 2. Altta yatan hastalıkların ve başlangıç laboratuvar bulgularının 30 günlük ve 12 aylık mortalite açısından dağılımı**

Altta yatan hastalık	Mortalite		p	12 ay		p
	30 gün			Var (n=382)	Yok (n=1083)	
	Var (n=115)	Yok (n=1350)				
HT	60 (52,2)	860 (63,7)	<b>0,014</b>	211 (55,2)	709 (65,5)	<b>&lt;0,001</b>
DM	35 (30,4)	639 (47,3)	<b>&lt;0,001</b>	140 (36,6)	534 (49,3)	<b>&lt;0,001</b>
KAH	15 (13,0)	326 (24,1)	<b>0,007</b>	75 (19,6)	266 (24,6)	0,050
KKY	21 (18,3)	191 (14,1)	0,229	64 (16,8)	148 (13,7)	0,140
Depresyon	6 (5,2)	40 (3,0)	0,183	15 (3,9)	31 (2,9)	0,305
KBY	34 (29,6)	431 (31,9)	0,602	142 (37,2)	323 (29,8)	<b>0,008</b>
RA	2 (1,7)	20 (1,5)	0,526	4 (1,0)	18 (1,7)	0,396
Nefrotik sendrom	1 (0,9)	15 (1,1)	0,638	4 (1,0)	12 (1,1)	0,591
Nefritik sendrom	-	7 (0,5)	0,564	1 (0,3)	6 (0,6)	0,418
Diğer BDH	1 (0,9)	11 (0,8)	0,627	4 (1,0)	8 (0,7)	0,565
KrKCH	10 (8,7)	81 (6,0)	0,250	33 (8,6)	58 (5,4)	<b>0,022</b>
SVH	7 (6,1)	101 (7,5)	0,583	36 (9,4)	72 (6,6)	0,074
Parkinson	2 (1,7)	32 (2,4)	0,493	9 (2,4)	25 (2,3)	0,958
AD	4 (3,5)	63 (4,7)	0,383	30 (7,9)	37 (3,4)	<b>&lt;0,001</b>
KOAH	15 (13,0)	139 (10,3)	0,218	46 (12,0)	108 (10,0)	0,257
Malignite	50 (43,5)	178 (13,2)	<b>&lt;0,001</b>	124 (32,5)	104 (9,6)	<b>&lt;0,001</b>
Dekompanze KKY	4 (3,5)	16 (1,2)	0,065	9 (2,4)	11 (1,0)	0,051
Hipertroidi	4 (3,5)	36 (2,7)	0,385	6 (1,6)	34 (3,1)	0,106
Hipotroidi	10 (8,7)	104 (7,7)	0,703	24 (6,3)	90 (8,3)	0,203
Osteoporoz	6 (5,2)	62 (4,6)	0,447	19 (5,0)	49 (4,5)	0,720
CCI	6 (4-8)	5 (3-6)	<b>&lt;0,001</b>	5 (3,7-7)	4 (3-6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Laboratuvar bulguları</b>						
Hb	10,8 (9,3-12,5)	11,7 (9,8-13,5)	<b>0,002</b>	10,5 (9,1-12,3)	12,1 (10,1-13,8)	<b>&lt;0,001</b>
Lökosit sayısı	9,55 (6,87-13,99)	8,23 (6,43-10,66)	<b>0,001</b>	8,88 (6,72-12,34)	8,11 (6,83-10,47)	<b>&lt;0,001</b>
Nötrofil sayısı	7,24 (4,65-11,51)	5,56 (4,02-7,95)	<b>&lt;0,001</b>	6,6 (4,58-9,71)	5,11 (3,83-7,79)	<b>&lt;0,001</b>
Lenfosit sayısı	1,06 (0,72-1,46)	1,42 (9,30-2,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,11 (0,74-1,54)	1,51 (0,99-2,13)	<b>&lt;0,001</b>
NLO	7,7 (4,0-12,9)	3,7 (2,3-6,8)	<b>&lt;0,001</b>	5,5 (3,5-10,4)	3,5 (2,1-6,4)	<b>&lt;0,001</b>
PLT	228 (155-290)	240 (183-300)	<b>0,020</b>	232 (157-317)	240 (187-298)	0,100
MPV	10,6 (9,9-11,7)	10,3 (9,6-11,0)	<b>0,001</b>	10,3 (9,7-11,2)	10,3 (9,7-11,1)	0,674
PLT/MPV	20,2 (13,0-26,8)	23,0 (17,1-30,1)	<b>0,003</b>	22,2 (14,8-30,7)	23,1 (17,5-29,7)	0,227
CRP	64 (34-128)	18 (4,9-62)	<b>&lt;0,001</b>	48 (22-101)	14 (4-53)	<b>&lt;0,001</b>

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Kronik kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, RA: Romatoid artrit, BDH: Bağ dokusu hastalıkları, KrKCH: Kronik karaciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler olay, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, Hb: Hemoglobin, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein, AD: Alzheimer hastalığı

**Tablo 3. Oluşturulan logistic regresyon modeline göre 30 gün ve 12 ay mortalite için bağımsız risk faktörleri**

	30 gün mortalite	p	12 ay mortalite	p
	Multivariable OR (%95 GA)		Multivariable OR (%95 GA)	
Enfeksiyon hastalıkları (var vs. yok)	2,109 (1,241-3,584)	<b>0,006</b>	1,978 (1,174-3,332)	<b>0,010</b>
Palyatif destek (var vs. yok)	5,982 (2,229-16,050)	<b>&lt;0,001</b>	6,506 (2,482-17,054)	<b>&lt;0,001</b>
DM (var vs. yok)	0,434 (0,266-0,708)	<b>0,001</b>	0,462 (0,288-0,742)	<b>0,001</b>
KAH (var vs. yok)	0,496 (0,268-0,915)	<b>0,025</b>		
Malignite (var vs. yok)	2,514 (1,451-4,356)	<b>0,001</b>	2,654 (1,568-4,493)	<b>&lt;0,001</b>
CCI (bir birimlik artış)	1,219 (1,117-1,353)	<b>&lt;0,001</b>	1,200 (1,093-1,317)	<b>&lt;0,001</b>
MPV (bir birimlik artış)	1,525 (1,294-1,798)	<b>&lt;0,001</b>		
CRP (bir birimlik artış)	1,006 (1,003-1,009)	<b>&lt;0,001</b>	1,006 (1,004-1,009)	<b>&lt;0,001</b>

GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein

PLT'ler, hemostaz, tromboz, pıhtılaşma, damar konstrüksiyonu, onarma, ateroskleroz, konak savunması, tümör büyümesi ve metastazı gibi çok çeşitli patofizyolojik prosesler üzerinde etkilidir<sup>17</sup>. PLT büyüklüğü MPV olarak ifade edilmektedir, PLT fonksiyonunu gösteren bir parametredir. PLT hacminde olan artış PLT reaktivasyonu ile ilişkilidir, kanama zamanını kısaltıp, PLT kümeleşmesini artırmakta ve tromboz riskini artırmaktadır<sup>18</sup>. Kanın yapısında bulunan PLT'lerin büyüklükleri birbirinden farklıdır. Büyük PLT'ler daha aktiftir ve yüzeylerinde daha fazla GPIIb-IIIa ve P-selektin salınımı yapmaktadır. Ayrıca bu PLT'lerin yüzeyinde yer alan yüzey proteinlerinin aktivasyon, agregasyon ve endotelial bağlanma kapasiteleri daha fazladır<sup>19,20</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda MPV'nin obezite<sup>21</sup>, hiperlipidemi<sup>22</sup>, diyabet<sup>23</sup>, hipertansiyon<sup>24</sup> ve arteriyel kalınlık artışı<sup>25</sup> ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromda adipoz dokudan tümör nekroz faktör alfa, interlökin-6 gibi sitokinler ve leptin gibi adinopektinler salgılanmaktadır. Bu proenflamatuvar sitokinler kronik PLT sayısını artırmaktadır<sup>26-28</sup>. İnsülin direnci olanlarda daha kısadır, bu da PLT sayısını artırmaktadır<sup>29</sup>. Yine düşük MPV düzeyi PLT sayısını artırabilmekte, sonunda da metabolik sendroma neden olabilmektedir<sup>30</sup>. Artmış MPV düzeyinin MI<sup>31</sup> inme<sup>32</sup>, ve periferik damar hastalığı ile ilişkili olduğu<sup>33</sup> gösterilmiştir. Norveç'te 25.923 hastanın katıldığı bir çalışmada yüksek MPV'nin cerrahi, travma, immobilizasyon, malignite olmaksızın venöz tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>34</sup>. Ayrıca yüksek MPV'nin iskemik inme riskini ve sonrasında ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>35,36</sup>. 39.531 kişinin katıldığı Copenhagen çalışmasında da yüksek MPV'si olanlarda MI'nin arttığı görülmüştür<sup>37</sup>. Çalışmamızda da hospitalize edilen yaşlılarda MPV'deki bir birimlik artışın 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu ve ölüm riskini 1,5 kat artırdığı görülmüştür. Trombopoietine ek olarak IL-1, IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa gibi bazı enflamatuvar sitokinler de trombopoezi uyaran faktörler arasındadır<sup>38</sup>. Bu nedenle yüksek enflamatuvar düzeyde MPV'nin arttığı düşünülmektedir. Her ne kadar MPV düzeyinin mortaliteyi nasıl artırdığı bilinmese de bu konuda bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Birincisi büyük olan PLT'lerin daha fazla tromboksan A2, alfa granül gibi daha büyük protrombotik materyalleri içerdiği; böylelikle de platelet aktivasyonunu, adezyonunu ve vasküler proliferasyona neden olduğudur<sup>39,40</sup>. Aynı zamanda büyük olan PLT'lerin daha büyük glikoprotein Ib ve IIb/IIIa adezyon reseptörleri bulunmaktadır. Bunların antiplatelet tedavi yanıtı için daha fazla bölünmeleri gerektiği düşünülmektedir<sup>41</sup>.

Yapılan çalışmalarda komorbiditenin mortalite üzerine etkisini gösteren çalışmalar çelişkilidir. Avrupa'da farklı ülkeler arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda komorbite arttıkça mortalite oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır<sup>42,43</sup>. Ancak bunun aksini gösteren, komorbiditenin mortalite üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>44-46</sup>. Frenkel ve ark.<sup>47</sup> tarafından akut nedenlerle hospitalize edilen

yaşlılar arasında yapılan çalışmalarda hastaneden taburculuk sonrasında CCI skorunun iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Çin'de kalça cerrahisi sonrasında izlenen hastalar arasında yapılan çalışmalarda CCI skorunun uzun dönem periyotta mortalite için yol gösterici olduğu gösterilmiştir<sup>48</sup>. CCI'deki bir birimlik artış hem 30 günlük hem de 12 aylık mortalite riskini 1,2 kat artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda anemi varlığının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Literatürde de aneminin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir<sup>49</sup>. Çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda ilk 30 günde ve bir yılda CRP'deki bir birimlik artışın mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar genel popülasyonda yaşlılar arasında yapılan çalışmalarda<sup>50,51</sup> hospitalize edilen yaşlılar arasında da bulunmuştur<sup>46</sup>.

Her ne kadar uzun süreli hipergliseminin reaktif oksijen salınımını artırdığı, hücre sel hasara ve elektrolit inbalansına yol açtığı, immün fonksiyonları bozduğu bilinse de<sup>52</sup>, literatürde diyabet varlığının mortaliteyi artırmadığını gösteren yayınlar mevcuttur<sup>53,54</sup>. Bunun aksini gösteren diyabeti olan pnömonisi olan hastalarda mortalitenin arttığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır<sup>55</sup>. Çalışmamızda da diyabet varlığının mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Ancak çalışmamızda diyabetik hastaların aldığı tedaviler sorgulanmamış ve diyabet için etkin tedavi alıp almadığı sorgulanmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlü tarafı iki büyük şehirde iki büyük üniversite hastanesinde oldukça büyük hasta kohortu ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Ancak çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi albümin gibi mortalite üzerine etkili olabilecek biyobelirtecin bakılmamış olmasıdır. İkincisi ise retrospektif yapılmasıdır. Üçüncüsü NLO'nun mortalite üzerine etkisine bakılmamıştır ancak bu oran altta yatan hastalıklardan ve steroid gibi ilaç kullanımlarından etkilenmektedir. Steroid kullanımı gibi durumlara ise bakılmamıştır. Dördüncüsü hastalıkların hastalık derecelerine bakılmamıştır.

### SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, CCI'deki, CRP değerindeki, NLO'daki artışın hem 30 günlük mortalite hem de 12 aylık mortalite riskini artırdığı görülmüştür. MPV'deki bir birimlik artış sadece 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olup riski 1,5 kat artırdığı görülmüştür. Çalışmamızın bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma İzmir Tınaztepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (karar no: 13, tarih: 20/04/2021) gerekli izinler alınarak gerçekleştirilmiştir.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.



**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.K., Dizayn: S.Ş., F.Ş.A., Veri Toplama veya İşleme: P.T.T., Z.K.Ö., F.Ş.A., Analiz veya Yorumlama: P.T.T., S.Ş., Ö.K., M.Ü., Z.K.Ö., F.Ş.A., Literatür Arama: P.T.T., Ö.K., Yazan: P.T.T., S.Ş., Ö.K., M.Ü., Z.K.Ö., F.Ş.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

- Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol 2000*. 2016;72:13-8.
- Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:451-8.
- Lamont CT, Sampson S, Matthias R, Kane R. The outcome of hospitalization for acute illness in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31:282-8.
- Anpalahan M, Gibson SJ. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J*. 2008;38:16-23.
- Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, Lynch JE, Dunstan E, Espallargues M, et al. A multi-centre European study of factors affecting the discharge destination of older people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project. *Age Ageing*. 2005;34:467-75.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:613-9.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5-14.
- Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:425-8.
- Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:15-23.
- Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217-24.
- Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8191254.
- Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35:234-9.
- Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e42860.
- Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:650-7.
- Bandeem-Roche K, Walston JD, Huang Y, Semba RD, Ferrucci L. Measuring systemic inflammatory regulation in older adults: evidence and utility. *Rejuvenation Res*. 2009;12:403-10.
- Sanchez O, Planquette B, Roux A, Gosset-woimant M, Meyer G. Triaging in pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:156-62.
- Kim SC, Sun KH, Choi DH, Lee YM, Choi SW, Kang SH, et al. Prediction of Long-Term Mortality Based on Neutrophil-Lymphocyte Ratio After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med Sci*. 2016;351:467-72.
- Stellos K, Panagiota V, Kögel A, Leyhe T, Gawaz M, Laske C. Predictive value of platelet activation for the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1817-20.
- Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Gungor A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res*. 2012;46:298-302.
- Arslan N, Makay B. Mean platelet volume in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:807-13.
- Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12:292-7.
- Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15:475-8.
- Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36:552-7.
- Wang RT, Li Y, Zhu XY, Zhang YN. Increased mean platelet volume is associated with arterial stiffness. *Platelets*. 2011;22:447-51.
- Aypak C, Türedi O, Bircan MA, Yüce A. Could mean platelet volume among complete blood count parameters be a surrogate marker of metabolic syndrome in pre-pubertal children? *Platelets*. 2014;25:393-8.
- Park BJ, Shim JY, Lee HR, Jung DH, Lee JH, Lee YJ. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences. *Platelets*. 2012;23:45-50.
- Baatout S. Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. *Ann Hematol*. 1996;73:157-62.
- Jones RL, Paradise C, Peterson CM. Platelet survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1981;30:486-9.
- Fay WP. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol*. 2010;2:365-9.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:148-56.
- Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res*. 2009;123:587-91.
- Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER 3rd. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis*. 2010;213:586-91.
- Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost*. 2010;8:157-62.
- Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35:1688-91.

36. Pikiya S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:568-73.
37. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9:49-56.
38. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3339-47.
39. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GY. Platelet activation, haemorrhage and thrombogenesis in acute atrial fibrillation: a comparison with permanent atrial fibrillation. *Heart.* 2003;89:1093-5.
40. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol.* 1983;54:337-52.
41. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J.* 2001;22:1561-71.
42. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol.* 2001;54:680-6.
43. Fillenbaum GG, Pieper CF, Cohen HJ, Cornoni-Huntley JC, Guralnik JM. Comorbidity of five chronic health conditions in elderly community residents: determinants and impact on mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:M84-9.
44. Di Bari M, Virgilio A, Matteuzzi D, Inzitari M, Mazzaglia G, Pozzi C, et al. Predictive validity of measures of comorbidity in older community dwellers: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:210-6.
45. Ferrucci L, Guralnik JM, Baroni A, Tesi G, Antonini E, Marchionni N. Value of combined assessment of physical health and functional status in community-dwelling aged: a prospective study in Florence, Italy. *J Gerontol.* 1991;46:M52-6.
46. Agrawal S, Luc M, Winkowski F, Lindner K, Agrawal AK, Wozniak M, et al. Predictors of mortality in older patients admitted to a geriatric hospital. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19:70-5.
47. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:342-6.
48. Lau TW, Fang C, Leung F. Assessment of postoperative short-term and long-term mortality risk in Chinese geriatric patients for hip fracture using the Charlson comorbidity score. *Hong Kong Med J.* 2016;22:16-22.
49. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2214-20.
50. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med.* 2003;114:199-205.
51. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506-12.
52. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci.* 2016;351:201-11.
53. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38:16-24.
54. Corrao S, Nobili A, Natoli G, Mannucci PM, Perticone F, Pietrangelo A, et al. Hyperglycemia at admission, comorbidities, and in-hospital mortality in elderly patients hospitalized in internal medicine wards: data from the RePoSI Registry. *Acta Diabetol.* 2021;58:1225-36.
55. Corrao S, Argano C, Natoli G, Nobili A, Corazza GR, Mannucci PM, et al. Disability, and not diabetes, is a strong predictor of mortality in oldest old patients hospitalized with pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2018;54:53-9.



# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Haftalık ve Üç Haftalık Karboplatin Paklitaksel Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması

## Efficacy Comparison Between Weekly and Triweekly Regimens of Carboplatin-paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer

● Serdar ATA<sup>1</sup>, ● Ahmet Ziya BAYHAN<sup>1</sup>, ● Oğuzhan KESEN<sup>1</sup>, ● Burcu ARSLAN BENLİ<sup>1</sup>, ● Tolga KÖŞECİ<sup>2</sup>, ● Hakan DEMİR<sup>1</sup>,  
● Timuçin ÇİL<sup>1</sup>, ● Berna BOZKURT DUMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Küçük hücreli dışı akciğer kanser tanılı hastaların yaklaşık %40'ı tanı anında evre 3b veya 4 hastalığa sahiptir. Platin bazlı sistemik kemoterapi, şu anda ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar için yerleşik konvansiyonel tedavidir. Bu çalışmanın amacı, daha düşük toksisite beklenen haftalık karboplatin-paklitaksel (K-P) rejiminin etkinliğinin üç haftalık K-P rejimi ile karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif yapılandırılmış bir çalışmadır; Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2017-1 Temmuz 2021 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** Yüz dört kişiden 52'si (%50) haftalık K-P ve 52'si (%50) 3 haftada bir K-P aldı. Ortalama genel sağkalım haftalık K-P grubunda 19,64±2,53 ay ve üç haftada bir K-P alan grubunda 17,47±1,64 aydı (p=0,675). Ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) haftalık K-P grubunda 8,57±1,01 ay ve üç haftada bir K-P alan grubunda 5,76±0,61 ay olup, anlamlı olarak daha yüksek bir değerd (p=0,017).

**Sonuç:** Daha az toksisiteye sahip olduğu bilinen haftalık K-P tedavisinin benzer hasta grubunda üç haftalık tedaviye göre daha iyi PFS sağladığını gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, karboplatin-paklitaksel, haftada bir, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım

### ABSTRACT

**Aim:** Around 40% of non-small cell lung cancers have stage 3b or 4 disease at the time of diagnosis. In the treatment, platinum-based therapy can still be used in patients who do not carry a driver mutation or who are not suitable for immunotherapy with advanced non-small cell lung cancers (NSCLC). The objective of this study was to compare the effectiveness of weekly carboplatin-paclitaxel regimen with triweekly carboplatin-paclitaxel regimen.

**Materials and Methods:** This is a retrospectively structured study. Patients who were followed-up and treated for lung cancer in Adana City Training and Research Hospital's Oncology Department between January 1, 2017 and July 1, 2021 were included.

**Results:** Out of the 104 patients, 52 (50%) patients received weekly carboplatin-paclitaxel (C-P), and 52 (50%) received C-P every 3 weeks. The mean overall survival was 19.64±2.53 months in the weekly C-P group and 17.47±1.64 months in the triweekly C-P group (p=0.675). The mean progression-free survival (PFS) was 8.5±1.01 months in the weekly C-P group and 5.76±0.61 months in the triweekly C-P group (p=0.017).

**Conclusion:** We demonstrated that weekly C-P treatment, which is known to have fewer toxicity in NSCLC, provided better PFS compared to triweekly treatment.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, carboplatin-paclitaxel, triweekly, progression free survival, overall survival

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Serdar ATA, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

**Tel.:** +90 505 426 03 13 **E-posta:** drserdarata@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8269-9884

**Geliş tarihi/Received:** 06.04.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm kanserler arasında en sık ölüme yol açan kanser türü akciğer kanseridir<sup>1</sup>. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir (KHDAK)<sup>2</sup>. Bu gruptaki hastaların yaklaşık %40'ı tanı anında evre 3b veya 4 hastalığa sahiptir<sup>3</sup>. Platin bazlı sistemik kemoterapi, ileri evre KHDAK'li hastalar için şu anda uygulanan geleneksel tedavidir<sup>4,5</sup>. İmmünoterapiler, akciğer kanseri için önemli terapötik ajanlar olarak güncel tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. İmmünoterapiler pahalı olduğundan ve dolayısıyla erişimleri zor olduğundan, gelişmiş ülkeler dışında henüz bir bakım standardı haline gelmiş değillerdir. Ancak ülkemizde geri ödeme sorunları nedeniyle bu ajanlar ilk basamakta rutin olarak kullanılmamaktadır, ayrıca Türkiye'de KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde pemetrekset de geri ödenmemektedir. Sonuç olarak ülkemizde ağırlıklı olarak platin bazlı tedaviler kullanılmaktadır. Bu rejimlerden biri karboplatin-paklitaksel (K-P) tedavisidir. Çalışmalar K-P protokolünü diğer tedavi protokolleriyle karşılaştırmış ve bunların hiçbirinin diğerlerine üstünlüğü bulunmamıştır<sup>4</sup>. Yan etki profilini araştıran çalışmalara göre, K-P tedavisi alan hastalarda en sık görülen toksisiteler arasında mielosüpresyon, nöropati, bulantı, halsizlik ve artralji sayılabilir. Üç haftada bir yapılan K-P tedavisiyle karşılaştırıldığında etkinlik açısından bir fark görülmezken, paklitakselin haftalık, karboplatinin ise 3 haftada bir verildiğinde toksisite oranlarının azaldığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu çalışmanın amacı, KHDAK'de haftalık K-P rejiminin etkinliğini üç haftalık K-P rejimi ile karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Ocak 2017 ile 1 Temmuz 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde akciğer kanseri nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaları değerlendirdi. Etik onay, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alındı (karar no: 1913, tarih: 21.04.2022). Değerlendirilen hastalar hastane otomasyon sisteminde akciğer kanseri tanısı alan hastalardı. Patolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 104 hastanın dosyaları çalışmaya uygunluk açısından tarandı. Nöroendokrin karsinom veya küçük hücreli akciğer kanseri olan toplam 181 hasta çalışma dışı bırakıldı. İkinci aşamada 623 KHDAK hastasına verilen tedaviler değerlendirildi. K-P dışında birinci basamak tedavi alan 440 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 176 hastadan primer akciğer kanseri nedeniyle ilk kez kemoradyoterapi alan 49 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Kalan 127 hastadan, haftada 3 kez veya daha az K-P tedavisi alan veya üç haftada bir 1 kür K-P tedavisi alan 23 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Driver mutasyonları (EGFR, ALK, ROS vb.) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Haftalık tedavi protokolü için haftalık 80 mg/m<sup>2</sup> dozunda paklitaksel ve 2 AUC karboplatin veya üç haftalık tedavi

protokolü için üç haftada bir 175 mg/m<sup>2</sup> dozunda paklitaksel ve her 3 haftada bir 5 AUC dozunda karboplatin alan hastalar dahil edildiler.

Uygun 104 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedaviye verilen yanıt ve progresyonun değerlendirilmesi, RECIST 1.1'e göre hastane otomasyon sistemine kayıtlı geleneksel görüntüleme raporlarına göre yapıldı. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ile takip edilen hastalar için nihai raporların değerlendirilmesi ile karar verildi.

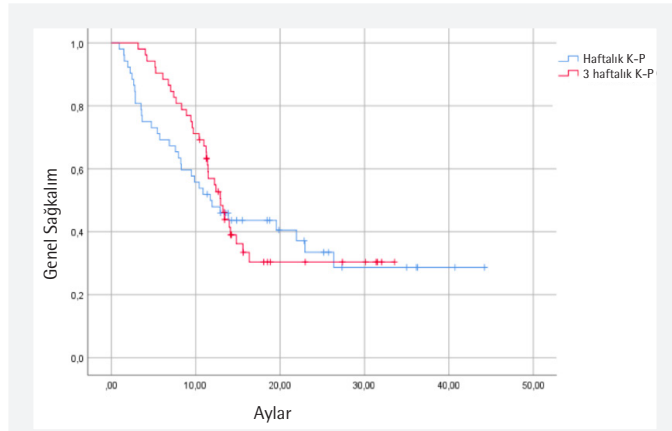
## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama, sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan gruplarda bağımsız Student's t-testi, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Genel sağkalım (OS) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) değerleri ile sürekli ölçüm değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hayatta kalma analizlerinde Kaplan-Meier ve log-rank testleri kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

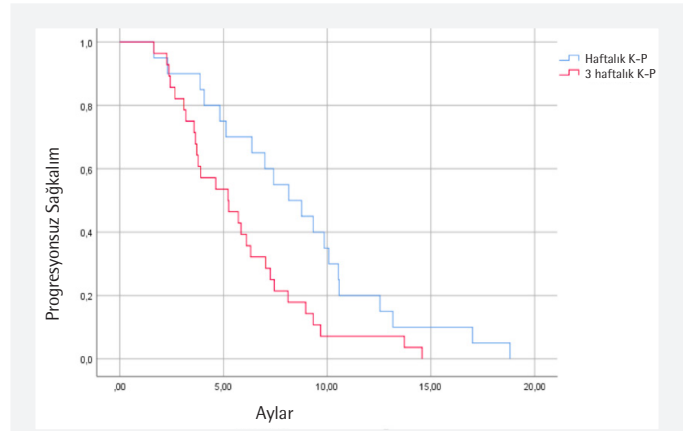
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 90'ı (%86,5) erkek, 14'ü (%13,5) kadındı. Elli iki (%50) hastaya haftalık K-P, 52 (%50) hastaya ise her 3 haftada bir K-P uygulandı. Hastaların 57'si (%54,8) adenokarsinom, 21'i (%20,2) yassı hücreli karsinom, 26'sı (%25) başka türlü adlandırılmayan (NOS) hastalık tanısıyla takip edildi. Tedavi süresince 48 (%46,2) hastada radyolojik progresyon görüldü ve 66 (%63,5) hasta öldü. Hastaların klinik ve demografik bulguları Tablo 1'de sunulmaktadır. Haftalık K-P grubundaki hastalar ortalama 7 hafta tedavi alırken, üç haftalık K-P grubundaki hastalar ortalama 3 kür tedavi aldı. Primer kitlenin büyüklüğü her iki grupta da aynı iken, primer kitlenin SUV değeri haftalık K-P grubunda daha yüksekti (p=0,029). Laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 1).

Ortalama OS haftalık K-P grubunda 19,64±2,53 ay, üç haftalık K-P grubunda 17,47±1,64 ay idi (p=0,675) (Şekil 1). Ortalama PFS, haftalık K-P grubunda 8,57±1,01 ay ve üç haftalık K-P grubunda 5,76±0,61 ay olup anlamlı derecede yüksek bir değerde (p=0,017) (Şekil 2). Gruplar arasında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi açısından fark yoktu (p=0,413). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar dikkate alındığında LDH değeri ile OS arasında korelasyon saptandı (r=-0,227; p=0,021) (Şekil 3).



Şekil 1. Kemoterapi rejimine göre genel sağkalım



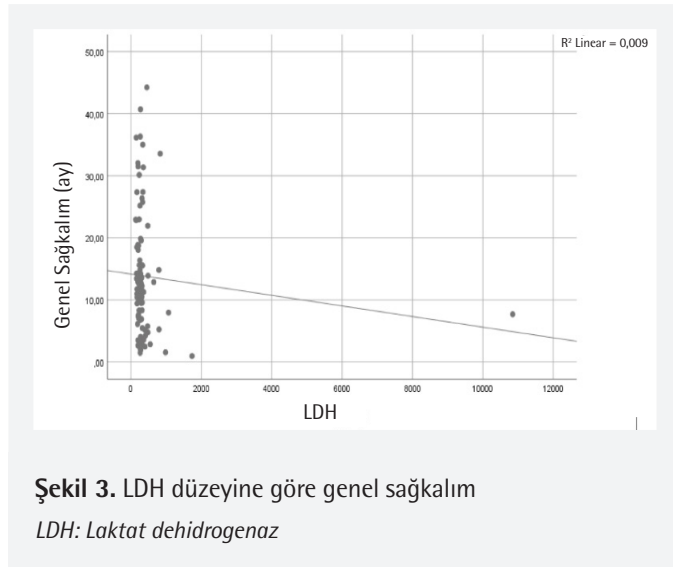
Şekil 2. Kemoterapi rejimine göre progressyonsuz sağkalım

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Haftalık K-P <sup>a</sup>	Üç haftalık K-P <sup>a</sup>	Toplam	p
<b>Tanı yaşı (ortalama, SS)</b>	65,7 (8,9)	60,1 (8,9)	62,9 (9,3)	<b>0,002<sup>b,c</sup></b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Erkek	45 (86,5)	45 (86,5)	90 (86,5)	NA <sup>d</sup>
Kadın	7 (13,5)	7 (13,5)	14 (13,5)	
<b>Tanı</b>				
Adenokarsinom	29 (55,8)	28 (53,8)	57 (54,8)	0,896 <sup>d</sup>
Skuamöz hücreli karsinom	11 (21,2)	10 (19,2)	21 (20,2)	
Spesifiye edilemeyen	12 (23,1)	14 (26,9)	26 (25,0)	
<b>Metastaz yeri</b>				
Hiçbirisi	2 (23,1)	11 (21,2)	23 (22,1)	0,603 <sup>d</sup>
Beyin	7 (13,5)	9 (17,3)	16 (15,4)	
Diğer <sup>g</sup>	31 (59,6)	27 (51,9)	58 (55,8)	
Beyin + diğer <sup>g</sup>	2 (3,8)	5 (9,6)	7 (6,7)	
<b>Metastaz sayısı</b>	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	0,275 <sup>e</sup>
<b>Tedavi sayısı</b>	7 (3-29)	3 (2-11)	5 (2-29)	<b>&lt;0,001<sup>e,c</sup></b>
<b>LDH</b>	267 (135-1736)	253 (159-10848)	260 (135-10848)	0,413 <sup>e</sup>
<b>Progressyon durumu</b>				
Hayır	32 (61,5)	24 (46,2)	56 (53,8)	0,116 <sup>f</sup>
Evet	20 (38,5)	28 (53,8)	48 (46,2)	
<b>Ölüm durumu</b>				
Hayır	19 (36,5)	19 (36,5)	38 (36,5)	NA <sup>d</sup>
Evet	33 (63,5)	33 (63,5)	66 (63,5)	
<b>Metastaz yeri</b>				
Hiçbirisi	12 (23,1)	11 (21,2)	23 (22,1)	0,603 <sup>d</sup>
Beyin	7 (13,5)	9 (17,3)	16 (15,4)	
Diğer <sup>g</sup>	31 (59,6)	27 (51,9)	58 (55,8)	
Beyin + diğer <sup>g</sup>	2 (3,8)	5 (9,6)	7 (6,7)	
<b>Primer kütle büyüklüğü mm</b>	48,5 (10-157)	52 (10-110)	51,5 (10-157)	0,352 <sup>b</sup>
<b>Primer kütle PET SUV değeri</b>	13,3 (2,2-43)	11,1 (4,8-29,3)	11,8 (2,2-43)	<b>0,029<sup>b,h</sup></b>
<b>Metastaz PET SUV değeri</b>	6,8 (1,8-23)	5,6 (1,86-18,5)	6,1 (1,8-23)	0,374 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>K-P: Karboplatin-paklitaksel, <sup>b</sup>Bağımsız Student's t-test (ortalama, SS), <sup>c</sup>p<0,001, <sup>d</sup>Ki-kare testi, <sup>e</sup>Mann-Whitney U test (medyan minimum-maksimum), <sup>f</sup>Fisher's exact test, <sup>g</sup>Karaciğer, kemik, sürrenal bezler, <sup>h</sup>p<0,05.

PET: Pozitron emisyon tomografisi, LDH: Laktat dehidrogenaz, SS: Standart sapma



## TARTIŞMA

İlerlemiş KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisine ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarında daha az toksik olması nedeniyle tercih edilen haftalık K-P tedavisiyle PFS değerinin istatistiksel olarak daha uzun olduğunu saptadık<sup>6</sup>. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da OS değerinde 2,2 aylık bir uzama bulduk. Çalışmamız haftalık ve üç haftalık K-P tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran ilk çalışmadır. Karşılaştırmalı çalışmalar sisplatin-gemsitabin, sisplatin-vinorelbin, K-P ve sisplatin-irinotekan ile tedavinin birbirine üstünlüğü olmadığını göstermiştir<sup>4,5,7,8</sup>.

Üç haftalık K-P tedavisi için OS değeri farklı çalışmalarda 7,3 ile 11,4 ay arasında değişmektedir<sup>9-12</sup>. Kallab ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan faz 2 çalışmasında, evre 3B ve 4 KHDAK'de paklitaksel haftalık 100 mg/m<sup>2</sup>, karboplatin ise haftalık 2 AUC (eğri altında kalan alan) dozunda verilmiştir. Bu iki tedavi 4 haftalık kürün ilk 3 haftasında verilmiş, son hafta boş bırakılarak tedavilerin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda paklitaksel, diğer çalışmada uygulanan dozdan daha düşük olarak, 80 mg/m<sup>2</sup> dozunda ve karboplatin ise haftada bir 2 AUC'de ara vermeden sürekli olarak uygulandı. Kallab ve ark.<sup>13</sup>, bizim çalışmamızda sırasıyla 8,57 ve 19,64 ay ile daha uzun olan PFS değerini 5,4 ay ve OS'yi 10,8 ay olarak bulmuşlardır. Hastalar benzer yaşlarda olmasına rağmen aralıklar arasındaki farkı çalışmamızdaki hastaların %97'sinde hastalığın evre 4 olmasına bağlıyoruz.

Sakakibara ve ark.<sup>14</sup>, 70 yaş üstü evre 3B, evre 4 KHDAK ve postoperatif nüks olan hastalarda etkinliğini ve toksisitesini araştırdıkları çalışmada, paklitakseli haftalık 70 mg/m<sup>2</sup> dozunda ve karboplatini 3 haftalık kürler halinde 6 AUC'de vermişlerdir. PFS 6 ay, OS 14,7 ay olarak belirlenmiştir. Hastanın ileri yaşına rağmen haftalık K-P'de, 3 haftada bir yapılan K-P'ye göre istatistiksel olarak daha az nötropeni ve febril nötropeni

saptandı (sırasıyla p<0,0001 ve p=0,018). Yan etki sıklığının düşük olması haftalık tedaviyi daha avantajlı yapmaktadır. Çalışmamızda ECOG skoru değerlendirilmemesine rağmen kliniğimizde sağlık durumu kötü olan hastalarda daha düşük toksisite nedeniyle haftalık tedavi tercih edilmektedir. PFS, haftalık tedaviye göre hala daha uzun olsa da, bizim görüşümüz, driver mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK hastalarında, haftalık K-P tedavisinin, üç haftalık K-P tedavisine tercih edilebileceği yönündedir.

Haftalık tedavinin tercih edilmemesinin nedeni hastane ziyaretlerinin daha sık olması ve sağlık sistemine ek mali yük getirmesi olsa da<sup>15</sup>, üç haftalık tedaviye göre daha düşük toksisitenin yan etkilere bağlı hastaneye yatışları azaltabileceğini düşünüyoruz.

Her iki grubun yaş, cinsiyet ve histolojik alt tipleri aynı olmasına rağmen gruplar arasında PFS'nin istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Gruplar homojen olduğundan bu farklılığın tedaviye bağlı olduğu düşünüldü. Haftalık tedavide aktif ilaç kan konsantrasyonunun stabil seyri ile ilişkili olabilir.

LDH değeri ile OS arasında bir korelasyon bulduk (r=-0,227; p=0,021), bu da daha yüksek tümör yükü olan hastaların beklendiği gibi daha kısa yaşadığını gösterdi. Benzer şekilde önceki çalışmalar da yüksek LDH düzeylerinin hem metastaz varlığı hem de düşük OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>16-18</sup>.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması ve tek merkez hastalarının dahil edilmesi bizim sınırlılıklarımızdı. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldığı için ECOG performans durumu değerlendirilemedi. Bununla birlikte, klinik olarak sağlık durumu daha kötü olan hastalarda haftalık tedavi, sağlık durumu daha iyi olanlarda ise üç haftalık tedaviler tercih edilirken, iki grup arasında bir önyargı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca ilaç toksisiteleri detaylı olarak değerlendirilemedi.

## SONUÇ

Sonuç olarak akciğer kanserli hastaların önemli bir kısmının tanı anında lokal tedavilere uygun olmaması nedeniyle sağ kalımı daha kısadır. Sistemik tedavi alan hastaların bir kısmı tümör progresyonundan, bir kısmı ise ilaç toksisitesinden dolayı ölmektedir. Daha az toksisiteye sahip olduğu bilinen haftalık K-P tedavisinin, benzer hasta grubunda üç haftalık tedaviye kıyasla daha iyi PFS sağladığını gösterdik. Bu nedenle ileri evre KHDAK hastalarında haftalık K-P tedavisinin ilk seçenek olarak kullanılabileceğini ileri sürüyoruz. Bu iki tedavi protokolünü toksisite ve etkinlik açısından karşılaştıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alındı (karar no: 1913, tarih: 21.04.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Yazarlık Katkıları**

Konsept: S.A., T.K., T.Ç., Dizayn: S.A., A.Z.B., T.K., B.B.D., Veri Toplama veya İşleme: S.A., O.K., B.A.B., H.D., Analiz veya Yorumlama: S.A., B.A.B., B.B.D., Literatür Arama: S.A., A.Z.B., Yazan: S.A., T.Ç., B.B.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-44.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-23.
6. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:468-73.
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-39.
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91.
9. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*. 2002;13:1539-49.
10. Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer*. 2007;58:73-9.
11. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16:1069-75.
12. Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, et al. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter randomized trial. *Annals of Oncology*. 2000;11:799-805.
13. Kallab AM, Nalamolu Y, Dainer PM, Jillella AP. A phase II study of weekly paclitaxel and carboplatin in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2005;22:145-51.
14. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:795-9.
15. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:396-405.
16. Liu L, He Y, Ge G, Li L, Zhou P, Zhu Y, Tang H, Huang Y, Li W, Zhang L. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2017;12:e0182168.
17. Deng T, Zhang J, Meng Y, Zhou Y, Li W. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12524.
18. de Jong C, Deneer VHM, Kelder JC, Ruven H, Egberts TCG, Herder GJM. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2020;11:1790-800.



# Migrenli Hastalarda Sistemik İmmün-enflamasyon İndeksi: Klinik, Skala ve Radyolojik Özellikler

## Systemic Immune-inflammation Index in Patients with Migraine: Clinical, Scale and Radiological Characteristics

✉ Duygu ARSLAN MEHDIYEV, ✉ Zeynep ÖZÖZEN AYAS, ✉ Gülgün UNCU

*Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye*

### ÖZ

**Amaç:** Migren fizyopatolojisinde enflamasyonun rol oynadığı sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Sistemik immün-enflamatuvar indeks (SII) (trombosit x nötrofil/lenfosit) enflamatuvar yanıtı gösteren ve pek çok hastalık için takipte ve prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir. Çalışmamızın amacı, migren hastalarının hematolojik parametrelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması ve SII'nin migren kliniği ile ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) migren-ilişkili hiperintens lezyonlarla arasındaki bağlantıyı saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 48 aylık süreçte nöroloji polikliniğine başvuran ve migren tanısıyla izlenen 18 yaş üzeri hastalar alındı. Çalışmaya kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmadaki tüm hastaların yaş, cinsiyet, migren tanısının süresi, migren atak sıklığı, aura varlığı, sigara içiciliği, aile hikayesi, sistemik hastalık varlığı, görsel analog skala ve migrene bağlı dizabilite ölçüğü skorları, beyin MRG'de migren-ilişkili hiperintens lezyonların varlığı kaydedildi. Kontrol grubu ve migren hastalarının hemoglobin (Hb), eritrosit dağılım hacmi (RDW), nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII değerlerine bakılarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hb, lenfosit, trombosit ve RDW düzeyleri migrenli hastalarda (n=150), kontrol grubuna göre (n=178) anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla p=0,03, p=0,05, p=0,002, p=0,000). Migren tanılı kadın hastalarda erkeklere kıyasla SII anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,01). MRG'de hiperintens lezyonu olan hastalarda, olmayanlara göre RDW değeri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p=0,001).

**Sonuç:** Çalışmamızda migrenli hastalarda RDW'nin MRG'deki migren-ilişkili hiperintens lezyon varlığı açısından bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak SII'nin migrende cinsiyetler arası farklılığı olsa da, hastalık için şimdilik öngörüye katkıda bulunacak bir parametre olmadığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, enflamasyon, eritrosit dağılım genişliği, manyetik rezonans görüntüleme

### ABSTRACT

**Aim:** Migraine is a common neurological disorder in which inflammation plays a role in its pathophysiology. Systemic immune inflammation index (SII) (platelet x neutrophil/lymphocyte) is a vital parameter that indicates inflammatory response and is used in follow-up and evaluation of prognosis for various diseases. The aim of this study is to compare the hematological parameters of patients with migraine and healthy controls and to determine the correlation between SII with the clinical features of migraine and migraine-related hyperintense lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI).

**Materials and Methods:** Migraine patients over 18 years old, who were admitted to the neurology outpatient clinic in a 48-month period, were included in the study. Healthy individuals were included in the study as the control group. Age, gender, duration of migraine diagnosis, migraine attack frequency, presence of aura, smoking, family history, presence of systemic disease, visual analog scale and migraine disability scale scores, presence of migraine-related hyperintense lesions on brain MRI were recorded for all patients in the study. Hemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), neutrophil, lymphocyte, thrombocyte counts and SII values of the control group and migraine patients were compared.

**Results:** Hb, lymphocyte, thrombocyte, and RDW levels were significantly higher in migraine patients (n=150) than in the control group (n=178) (p=0.03, p=0.05, p=0.002, p=0.000, respectively). SII was found to be significantly higher in female patients with a diagnosis of migraine compared to males (p=0.01). RDW value was significantly higher in patients with hyperintense lesions on MRI than in those without lesions (p=0.001).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Zeynep ÖZÖZEN AYAS, Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 505 903 96 05 E-posta: zozozen@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9302-5543

Geliş tarihi/Received: 29.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



**Conclusion:** In our study, it is thought that RDW in patients with migraine may be a marker for the presence of migraine-related hyperintense lesions on MRI. However, although SII had a difference between genders in migraine, it has been observed that it is not a parameter that will contribute to the prediction for the disease for now.

**Keywords:** Migraine, inflammation, red cell distribution width, magnetic resonance image

## GİRİŞ

Baş ağrısı toplumda sık görülen, hemen herkesin en az bir kez yaşadığı ve nöroloji polikliniğine en sık başvuru nedeni olan bir yakınmadır. Migren, birincil baş ağrıları arasında dünyada en sık görülen üçüncü, 50 yaş altı hem erkeklerde hem de kadınlarda dizabilyete neden olan üçüncü en yaygın hastalıktır<sup>1</sup>. Migrenin genel prevalansı %12 olup kadınlarda bu oran %18, erkeklerde ise %6'dır<sup>2</sup>. Türkiye'de 15-55 yaş grubunda migren görülme sıklığı %16,4; kadınlarda %21,8, erkeklerde ise %10,93'tür<sup>3</sup>.

Migrenin patofizyolojisi henüz netlik kazanmamış olsa da kortikal yayılan depolarizasyon ile başlayıp periferik ve santral sensitizasyonla sonuçlandığı günümüzde kabul edilmektedir. Trigeminoasküler sistemi uyaran bu depolarizasyon dalgasıyla birlikte çeşitli nöropeptitler salgılanarak damar dilatasyonuna ve plazma proteinlerinin ekstravazasyonu sonucu oluşan steril nörojenik enflamasyona neden olur. Steril nörojenik enflamasyon ağrı evresinden sorumlu mekanizmadır<sup>4</sup>.

Enflamasyon ve ilgili biyobelirteçlerin birçok hastalıkta kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Enflamasyona yanıt olarak nötrofil sayısı arttıkça lenfosit sayısı azalır, dolayısıyla nötrofil/lenfosit oranı bir enflamasyon belirteci olarak kullanılabilir<sup>5</sup>. Sistemik immün enflamasyon indeksi (SII), nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit değeri kullanılarak hesaplanan enflamasyonu ve immün durumu gösteren bir parametredir<sup>6</sup>. SII'nin hepatoselüler karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreas kanseri ve rahim ağzı kanseri gibi farklı kanser türlerinde ve koroner arter hastalığı ve şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2 gibi birçok hastalığın prognozunda belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>6-9</sup>.

Migrende nörojenik enflamasyon söz konusu olduğundan nötrofil/lenfosit oranını değerlendirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır<sup>10-12</sup>. Ayrıca trombosit aktivasyonunun migrenin patofizyolojisinde rol oynayabileceği de gösterilmiştir<sup>13</sup>. Migren hastalarında nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri ile birbirlerine oranlarının incelendiği çalışmalar yapılmıştır<sup>14,15</sup>. Ancak Mayıs 2022 itibarıyla literatürde SII'nin migrenle ilişkisini değerlendiren bir yayın bulunmamaktadır. Bu verileri ilk kez sunan çalışmamız literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Bu çalışmayı bir enflamasyon belirteci olduğu ve steril nörojenik enflamasyon migrenin patogeneğinde rol oynadığı için SII ile migren arasındaki ilişkiyi anlamak için tasarladık.

Çalışmamızın amacı migren tanısı alan hastalarda hemoglobin (Hb), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinin yanı sıra enflamasyonda önemli bir parametre olan SII düzeyinin incelenmesidir. Ayrıca migren hastalarının klinik özellikleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) migrenle ilişkili hiperintens lezyonların varlığı ve bunların klinik ve kan parametreleriyle ilişkisi araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Kasım 2018-1 Kasım 2020 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması'na (ICHD) göre migren tanısıyla takip edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. İş-okul başvurularına yönlendirilen, migren dahil sistemik hastalık tanısı konmamış 18 yaş üstü bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Migren tanısı alan hastalarda aura, bulantı, kusma ve foto-fonofobi varlığı kaydedildi. Migren tanısının süresi, ağrı sıklığı, sigara kullanımı, migren açısından aile öyküsü, sistemik bir hastalığın varlığı sorgulandı. Çalışmamızda sistemik hastalıklar olarak sınıflandırılan hastalıklar arasında diyabet, hipertansiyon, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid hastalıkları yer aldı. Migren ağrısının şiddeti görsel analog skala (VAS) kullanılarak, fonksiyonel kayıp ise Migren Dizabilye Skalası (MIDAS)<sup>16,17</sup> kullanılarak hesaplandı.

VAS değerlendirmesinde baş ağrısı hafif (1-3 puan), orta (4-6 puan), şiddetli (7-8 puan) ve çok şiddetli (9-10 puan) olarak gruplandırıldı.

MIDAS, migrenin derecesini değerlendirmek için kullanılan, 7 bölümden oluşan pratik bir ankettir. İlk beş soru işlevselliği değerlendirirken, son iki soruda ağrının sıklığı ve şiddeti puanlanmaktadır. Toplam puan, 0 ile 5 arası derece I, 6 ile 10 arası derece II, 11 ile 20 arası derece III ve 21 ile üzeri derece IV olarak derecelendirilir<sup>18</sup>.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, Hb, RDW, lenfosit, trombosit, nötrofil ve SII değerleri kaydedildi. Bu değerler migren hastalarında alt gruplar arasında ve migren hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldı.

Migren tanısı alan hastalar beyin MRG'sinde periventriküler beyaz madde lokalizasyonu olan, 5 mm'den küçük hiperintens lezyonları olan ve lezyon sayısı 4-12 ile sınırlı olan olgular ve de

beyin MRG'sinde lezyonu olmayan hastalar olarak ikiye ayrıldı. MRG'de migrenle ilişkili hiperintens lezyonu olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve hemogram parametrelerinde farklılık olup olmadığı kontrol edildi.

ICHD'ye<sup>1</sup> göre migren dışında baş ağrısı olan ve beyin MRG'sinde iskemik ve/veya vaskülitik lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca aktif enfeksiyon belirtileri olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma için onay, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alındı (sayı: E-25403353-050.99-122340, tarih: 15.12.2020).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası fark, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Niceliksel verilerin analizinde normal dağılım gösteren gruplarda Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde nitel verilerin analizinde ki-kare ve Fisher exact testleri, parametrik olmayan veriler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences 21.0 programından yararlanıldı. Tüm analizlerde p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 121'i (%80,7) kadın, 29'u (%19,3) erkek olmak üzere toplam 150 migren hastası dahil edildi. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin 129'u (%72,5) kadın, 49'u (%27,5) erkekti. Migren hastalarının yaş ortalaması 33,25±8,93 yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,77±9,77 yılı.

Migren tanısının ortalama süresi 7,58 yıl (0,8-35), ortalama ağrı sıklığı 8,71 (0,08-30) ay ve ortalama VAS skoru 8,37 (3-10) idi (Tablo 1). Aylık ortalama ağrı sıklığı 8,71 (0,08-30), ortalama VAS skoru 8,37 (3-10) olarak belirlendi (Tablo 1). Migren hastalarının %22,7'sinin (34) MIDAS evre I, %24'ünün (36) evre II, %20,7'sinin (31) evre III ve %32,7'sinin (49) evre IV olduğu belirlendi (Tablo 1). Hastaların 84'ünde (%56) aile öyküsü vardı, 58'inin (%38,7) sigara içtiği görüldü. Yirmi sekizinde (%18,7) komorbid sistemik hastalık vardı (9'u hipertansiyon, 6'sı diyabet, 6'sı tiroid bozukluğu, 4'ü kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve 3'ü astım) (Tablo 1).

Klinik özelliklerine bakıldığında 136 (%90,7) hastada foto-fonofobi, 69 (%46) hastada aura, 106 (%70,7) hastada bulantı ve 50 (%33,3) hastada kusma saptandı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına beyin MRG çekildi ve 57 (%38) hastada MRG'de hiperintens lezyon saptandı (Tablo 1).

Migren ve kontrol grubunun kan parametreleri karşılaştırıldı. Migren grubunda Hb düzeyi, RDW, trombosit ve lenfosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,03, p=0,000, p=0,002, p=0,05) (Tablo 2).

Migren grubu cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlarda trombosit, RDW ve SII değerlerinin erkeklere göre anlamlı olarak yüksek, Hb değerlerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 3).

Kontrol grubu verileri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadınlarda yaş ve Hb değerleri erkeklere göre belirgin olarak düşük, RDW

**Tablo 1. Migren hastalarının klinik özellikleri**

Değişkenler	Migren (n=150)	
	Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) / n (%)	
MIDAS	2,63±1,16 1-4	
Tanının süresi	7,58±7,47 0-35	
Ağrı sıklığı	8,71±8,47 0-30	
VAS	8,37±1,44 3-10	
Aile öyküsü	n	%
Evet	84	56
Hayır	66	44
Sigara içme durumu	n	%
Evet	58	38,7
Hayır	92	61,3
Sistemik hastalık	n	%
Evet	28	18,7
Hayır	122	81,3
MRG'de hiperintens lezyon	n	%
Evet	57	38
Hayır	93	62
Foto-fonofobi	n	%
Evet	136	90,7
Hayır	14	9,3
Bulantı	n	%
Evet	106	70,7
Hayır	44	29,3
Kusma	n	%
Evet	50	33,3
Hayır	100	66,7
Aura	n	%
Evet	69	46
Hayır	81	54

MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

değerleri ise belirgin olarak yüksekti (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,01$ ). Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında SII değeri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4).

Klinik ve laboratuvar verilerinin birbiriyle olan korelasyonuna bakıldığında Hb düzeyinin sigara içme durumu ile pozitif yönde ilişkili olduğu görüldü.

**Tablo 2. Migren ve kontrol gruplarında kan parametrelerinin karşılaştırılması**

	Migren (n=150) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Kontrol (n=178) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Hb	14,02±1,47 9-18	13,7±1,38 10-17	$p=0,03^*$
RDW	13,75±2,97 10-39	11,87±1,39 2-19	$p<0,001^{**}$
Nötrofil	4450±1477 1750-11160	4365±1217 1760-7380	$p=0,97$
Trombosit	266,288±66,390 85000-481000	245,083±49,901 153000-441000	$p=0,002^*$
Lenfosit	2340±712 1050-5300	2182±586 930-4860	$p=0,05^*$
SII	541,530±2,73 158673-1900100	521,021±2,29 156922-1525465	$p=0,7$

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ .

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks

**Tablo 3. Migren grubunun klinik ve laboratuvar değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması**

	Kadın (n=121) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Erkek (n=29) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Yaş	34±9 18-62	31±8 20-47	$p=0,13$
Tanı süresi	8±7 0-35	7±7 0-30	$p=0,17$
Ağrı sıklığı	8±8 0-30	10±7 1-30	$p=0,17$
VAS	8±1 3-10	8±7 6-10	$p=0,99$
MIDAS	3±1 1-4	3±7 1-4	$p=0,08$
Hb	13±1 9-16	16±1 13-18	$p<0,001^{**}$
RDW	14±3 10-39	13±2 11-19	$p=0,01^*$
Nötrofil	4410±1477 1750-11160	4614±1491 2960-9470	$p=0,69$
Trombosit	273.464±67488 154000-481000	236.034±52580 85000-327000	$p=0,01^*$
Lenfosit	2273±626 1050-3860	2618±958 1490-5300	$p=0,14$
SII	564.134±282010 158673-1900100	447.217±215927 165952-1118044	$p=0,01^*$

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ .

Hb: Hemoglobin RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala

MRG'de hiperintens lezyonların varlığı RDW sayısı ile pozitif ilişkili bulundu. Trombosit sayısı ile aile öyküsü ve sigara kullanımı arasında negatif bir korelasyon vardı (Tablo 5).

RDW değeri MRG'deki hiperintens lezyonlarla pozitif korelasyon gösterdi. Migren grubu MRG'de hiperintens lezyon varlığına göre karşılaştırıldığında, MRG'de hiperintens lezyonu olanlarda atak sıklığı ve RDW değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII ile MRG lezyonları arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 6).

Migren hastaları aura varlığı açısından karşılaştırıldığında auralı hastaların yaş ortalaması ve hastalık süresi aurasızlara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,01$ ). Auralı ve aurasız hastalar arasında Hb, RDW ve SII değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

Ailede migren öyküsü kadınların %55,3'ünde, erkeklerin ise %56,6'sında pozitif.

Migren tanısı alan hastalar sigara içme durumu açısından karşılaştırıldığında sigara içenlerde Hb düzeylerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,007$ ), trombosit sayısının ise anlamlı derecede düşük olduğu ( $p=0,01$ ) belirlendi.

Migren grubu sistemik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında, sistemik hastalığı olanların yaş ortalamasının sistemik hastalığı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,004$ ) tespit edildi.

Hb düzeyinin sigara kullanımı ve sistemik hastalık varlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde sigara kullanımı ile Hb arasında prediktif bir ilişkinin olduğu ortaya çıktı (sig: 0,009) (Tablo 7).

Sigara kullanımı ve sistemik hastalıklar ile MRG'de hiperintens lezyonların varlığı arasındaki ilişki anlamlı düzeyde prediktif bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 4. Kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması**

	Kadın (n=129) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	Erkek (n=49) Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)	p değeri
Yaş	33,25±8,93 18-62	36±9,22 18-66	<b>p=0,001**</b>
Hb	13±1 10-16	15±0,9 13-17	<b>p&lt;0,001**</b>
RDW	12±1,57 2-19	11,5±0,66 10-14	<b>p=0,01*</b>
Nötrofil	4413±1233 1930-7380	4237±1177 1760-7180	p=0,38
Trombosit	248,455±54,065 153000-441000	236,204±35,727 171000-339000	p=0,29
Lenfosit	2187±611 930-4860	2187±611 930-4860	p=0,99
SII	533,520±236,374 199169-1525465	488115±211025 156992-1061219	p=0,16

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ .

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks

**Tablo 5. Migren grubunun klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyonu**

Değişken		Hb	RDW	SII	Lenfosit	Nötrofil	Trombosit
MRG'de hiperintens lezyon	R	-0,033	0,264**	0,075	-0,103	-0,006	-0,077
	P	0,691	0,001	0,362	0,211	0,945	0,348
Aile öyküsü	R	0,158	-0,128	-0,061	-0,025	0,091	<b>-0,173*</b>
	P	0,054	0,118	0,455	0,766	0,269	<b>0,035</b>
Sigara içme durumu	R	<b>0,236**</b>	0,037	-0,077	0,074	0,142	<b>-0,194*</b>
	P	<b>0,004</b>	0,652	0,350	0,366	0,082	<b>0,017</b>

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

**Tablo 6. Migren grubunun MRG'deki lezyon varlığına göre karşılaştırılması**

	MRG'de lezyon varlığı (n=57)		MRG'de lezyon bulunmaması (n=93)		p değeri
	Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)		
<b>Cinsiyet</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Kadın</b>	47	82,5	74	79,6	p=0,66
<b>Erkek</b>	10	17,5	19	20,4	
<b>Yaş</b>	34,84±8,44 20-55		32,27±9,12 18-62		p=0,08
<b>Tanı süresi</b>	7,31±7,2 0-35		7,7±7,6 0-30		p=0,86
<b>Ağrı sıklığı</b>	6,9±7,34 0-30		9,78±8,9 1-30		<b>p=0,03*</b>
<b>VAS</b>	8,46±1,46 3-10		8,32±1,4 4-10		p=0,51
<b>MIDAS</b>	2,44±1,13 1-4		2,75±1,16 1-4		p=0,1
<b>Hb</b>	13,28±1,82 9-18		13,38±1,16 9-18		p=0,71
<b>RDW</b>	14,29±2,3 10-25		13,41±3,28 11-39		<b>p=0,001*</b>
<b>Nötrofil</b>	4413±1233 1930-7380		4237±1177 1760-7180		p=0,94
<b>Trombosit</b>	263263±66444 146000-481000		268,045±66,651 85000-461000		p=0,34
<b>Lenfosit</b>	2271±744 1170-5140		2382±693 1050-5300		p=0,21
<b>SII</b>	552479±2,68 158673-1582094		534819±2,78 165952-1900100		p=0,36

\*p&lt;0,05.

Hb: Hemoglobin, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SII: Sistemik enflamatuvar indeks, MIDAS: Migren Dizabilite Skalası, VAS: Görsel analog skala, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

**Tablo 7. Sigara içme ve sistemik hastalık varlığı ile hemoglobin seviyesinin doğrusal regresyon analizi**

Model		Standardize olmayan katsayılar		Standardize katsayılar	T	Sig.
		B	Standart hata	Beta		
1	(Devamlı)	13,143	0,186		70,780	0,000
	Sigara içme	0,732	0,276	0,212	2,649	0,009
	Sistemik hastalık	-0,461	0,345	-0,107	-1,336	0,184

a. Bağımlı değişken: hemoglobin

**Tablo 8. MRG'de hipertansiyon lezyon varlığı ile sigara içme ve sistemik tüketim arasındaki ilişkinin ikili lojistik regresyon analizi**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) Alt	EXP(B) için %95 GA	
							Üst	
Sigara içme (1)	-0,040	0,349	0,013	1	0,908	0,960	0,485	1,903
Sistemik hastalık (1)	-0,737	0,475	2,413	1	0,120	0,478	0,189	1,213
Devamlı	-0,737	0,242	9,287	1	0,002	0,478		

a. Bağımlı Değişken: MRG'de hipertansiyon lezyon. 1. adımda girilen değişken(ler): sigara içme, sistemik hastalık.

GA: Güven aralığı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

## TARTIŞMA

Migren, toplumun büyük bir bölümünü etkileyen, özellikle genç erişkinlerde iş gücü kaybına, ekonomik ve sosyal etkiye neden olan kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlarla birlikte teşhis edilen migren hastalığının tanısına, prognozuna ve radyolojik bulgularına yön verebilecek hematolojik parametreler araştırıldı.

Genel popülasyonda migrenin yıllık prevalansı %12 olarak bildirilmiş olup yapılan çalışmalarda prevalansın ağırlıklı olarak 30-39 yaş aralığında olduğu saptanmıştır<sup>19,20</sup>. Benzer şekilde çalışmamızdaki migren hastalarının yaş ortalaması 33,25±8,93 yıl olarak bulundu.

Migrenin yıllık ve yaşam boyu görülme sıklığı kadınlarda sırasıyla %18 ve %33 iken erkeklerde bu oran sırasıyla %6 ve %13'tür. Kadınlarda 3 kat daha sık görülen migrenin çalışmamızda kadın/erkek oranının yaklaşık 4 olduğu saptandı<sup>21</sup>.

Migren genetik altyapı ile çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kombinasyonunun etkilediği bir hastalıktır. Migren hastalarının yaklaşık %70'inin birinci derece akrabalarında migren öyküsü vardır ve auralı hastaların yakınlarında migren riskinin dört kat arttığı bildirilmektedir<sup>22</sup>.

Çalışmamızda hastaların %56'sının birinci derece aile bireylerinde migren öyküsünün olduğu belirlendi. Migren prevalansı kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen, erkeklerde genetik yatkınlığın kadınlara benzer veya kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>23</sup>. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada aylık migren sıklığının yalnızca erkeklerde genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu görülmüştür<sup>24</sup>. Çalışmamızda erkek hasta sayısı daha az olmakla birlikte, aile öyküsü kadın ve erkeklerde benzer oranlarda (%55,3 ve %56,6) bulundu.

Migren hastalarında genellikle beyin sapı fonksiyon bozukluğu ile ilişkili auranın varlığı hastaların yaklaşık üçte birinde görülür<sup>22</sup>. Çalışmamızda migren hastalarının %46'sında aura olduğu tespit edildi. Çalışmamızda auralı migren hastalarının ortalama yaş ve hastalık tanı sürelerinin aurasız migren hastalarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklılığın, uzun süreli hastalığı olan kişilerin zamanla hastalığın doğasını ve auralarını daha iyi tanımasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastaları arasında Hb, RDW ve SII değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Migren hastalarının beyin MRG incelemelerinde subkortikal ve beyaz maddede herhangi bir klinik belirtiyeye neden olmayan hiperintens lezyonların olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda beyin MRG'sinde %38 oranında migrene bağlı beyaz maddede hiperintens tutulum gözlemlendi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu oran %43,1, Zhang ve ark.'nın<sup>26</sup> çalışmasında ise %32 olarak rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Çalışmalardaki metodolojik

farklılıkların sonuçları değiştireceği düşünülmektedir. Yaş, aura varlığı, baş ağrısının şiddeti ve migren süresinin beyaz madde hiperintensitelerinin gelişimi için risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Çalışmamızda bu risk faktörlerinde anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, MRG hiperintens lezyonu olanlarda olmayanlara göre atak sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca MRG'sinde hiperintens lezyon varlığı ile RDW yüksekliği arasındaki ilişki, RDW'nin lezyon varlığı için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Migren ve anemi gençlerde sık görülen iki hastalıktır ve aralarında net bir ilişki tanımlanamamıştır. Yapılan bir çalışmada migren ataklarında ölçülen Hb düzeyi normal sınırlarda bulunmuş, kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>27</sup>. Diğer yandan migren hastalarında ataksız dönemde ölçülen Hb değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiş olup, atak sırasında hastaların değerlendirildiği ve 100 hastadan oluşan bir çalışmada Hb'nin akut migren atağı sırasında daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>11,14</sup>. Çalışmamızda migren hastalarında Hb ve RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,03 ve p<0,001). RDW'yi gösteren ve anizositoz gösteren RDW'nin, düşük Hb ve demir eksikliği durumlarında artması beklenir. Ancak çalışmamızda demir parametrelerinin değerlendirilmemesi nedeniyle Hb ile RDW arasında beklenen ilişkinin gözlenememiş olabileceğini ve çok faktörlü nedenlerin sonuçları etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Topluma dayalı geniş kesitli bir çalışmada, 2,385 kadında, özellikle de Hb değeri 11,5 g/dL'nin altında olan hastalarda, migren prevalansının daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>. Toplumda düşük Hb düzeyleri halihazırda kadınlarda daha yaygındır<sup>29</sup>. Çalışmamızda migren ve sağlıklı kontrol gruplarındaki kadın ve erkekler kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grupta da beklediği gibi, kadınlarda erkeklere göre Hb düzeyi düşük, RDW düzeyi ise daha yüksek bulundu. Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde migren hastalarının Hb ve RDW değerleri ile klinik özellikleri (ağrı sıklığı, migren tanı süresi, ağrı şiddeti, bulantı, kusma, fonofobi) arasında ilişki bulunamadı.

Migren hastalarında trombosit aktivasyonunun artmış olabileceği ve bunun migren etiolojisinde steril nörojenik enflamasyonun bir parçası olabileceği düşünülmektedir<sup>30</sup>. Bir çalışma, migren hastalarında trombosit düzeyinin kontrollere kıyasla arttığını ortaya koymuştur<sup>11</sup>. Diğer yandan bazı çalışmalar yetişkin ve pediatrik migren hastalarında trombosit düzeylerinde kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir<sup>12,31</sup>. Çalışmamızda migren ve kontrol grupları karşılaştırıldığında migren tanısı alan hastalarda trombosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,002). Ayrıca çalışmamızda migren hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadınlarda

trombosit değeri erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak kontrol grubunda kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu veriler trombositlerin migrenin patogeneğinde enflamatuvar vasküler süreçte rol oynayabileceğini ve bunun özellikle kadınlarda daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

SII, Koronavirüs hastalığı-2019 hastalığında klinik kötüleşme ve invaziv ventilasyon desteği için bir parametredir<sup>32</sup>. Koroner arter hastalığında majör kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesinde, birçok kanser türünde prognostik olarak anlamlı olduğu bulunmuştur<sup>6,8</sup>. Baş ağrısı veya migrenle ilişkili SII değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda migrenli kadınlarda SII değeri erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında benzer bir fark bulunamadı. Kadın cinsiyetin yalnızca migren varlığında yüksek SII değeri ile ilişkili olduğu belirlendi. Yüksek SII değerlerinin, tüm migren hastalarında olmasa da, özellikle hastalığın daha sık görüldüğü kadınlarda migren tanısına yol açabileceğini düşündürmektedir. Erkek hastalarda benzer değişikliklerin görülmemesi çalışmamızdaki erkek hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Migren tanısı alan hastalarda lenfosit değerleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Migrende nörojenik bir enflamasyonun olması ve enflamasyonda nötrofillerin artması, lenfositlerin ise azalması beklenir. Ancak çalışmamızda beklenenin aksine migren hastalarında lenfosit sayısının yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç atak sırasında değil ataklar arası dönemde kan alınmasıyla ilgili olabilir.

Migren hastalarında beyin MRG'sinde görülebilen beyaz madde lezyonlarının enflamasyondan kaynaklandığı öngörüsüyle MRG lezyonu olan hastalarda enflamatuvar belirteçlerin de daha yüksek olması bekleniyordu. Bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda MRG'deki beyaz madde lezyonlarının daha sık görüldüğü gösterilmiştir<sup>10</sup>. Ancak çalışmamızda nötrofil, lenfosit, trombosit ve SII değerleri gibi laboratuvar parametreleri ile MRG lezyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Migren hastalarının atak döneminde enflamasyon belirteci olarak kabul edilen nötrofil/lenfosit oranı anlamlı derecede yüksekti<sup>14,27</sup> ancak ataklar arası dönemde aynı ilişki gösterilememiştir<sup>12</sup>. Çalışmamızda hastaların atak sırasında veya atak dışında poliklinikte değerlendirilmesi nedeniyle enflamasyon belirteçlerinin yüksek olmadığı sonucuna varıldı.

Migren ve RDW arasındaki ilişkide, enflamasyon ve oksidatif stres demir metabolizmasını değiştirerek rol oynamaktadır. Eritrosit yarı ömrü kısalmır ve kemik iliğinin eritropoietine yanıtı azalır. RDW enflamasyonu ile sitokinler arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir<sup>33,34</sup>. Çalışmamızda

RDW düzeyinin hem migren hastalarında kontrollere göre, hem de MRG pozitif hastalarda MRG negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle tanı ve prognozda kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Önceki çalışmalarda gösterildiği ve beklendiği gibi, sigara içenlerin Hb düzeylerinin daha yüksek, trombosit düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>31</sup>. Çalışmamızda sistemik hastalığı olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların sıklığının yaşla birlikte artması bu bulguyu desteklemektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif olması, migren atağı sırasında laboratuvar değerlerinin elde edilememesi ve eş zamanlı enflamatuvar sitokinlerin araştırılmamasıdır.

### SONUÇ

Çalışmamızda klinik ve MRG lezyonları ile SII arasında anlamlı bir ilişki bulamadık, ancak SII'nin kontrol grubunda, özellikle kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak arttığını bulduk. Bu sonuç, SII'nin kadın hastaların tanısında daha fazla yol gösterici olabileceği ve/veya daha fazla erkek hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Migren hastalarında kan parametrelerindeki RDW ve trombosit yüksekliğinin, Hb ve lenfositlere göre çok daha anlamlı olabileceğini bulduk. MRG lezyonları ile RDW korelasyonunun varlığı, RDW'nin tanı, takip ve prognozda yol gösterici olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamız ataklar arası dönemde yapıldığından atak döneminde benzer kan parametrelerini araştırarak ve birbiriyle karşılaştıran, daha fazla olgu ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için onay, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alındı (sayı: E-25403353-050.99-122340, tarih: 15.12.2020).

**Hasta Onayı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.A.M., Z.Ö.A., Konsept: D.A.M., G.U., Dizayn: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Veri Toplama veya İşleme: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Analiz veya Yorumlama: D.A.M., Z.Ö.A., Literatür Arama: D.A.M., Z.Ö.A., G.U., Yazan: D.A.M.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol. 2010;30:107-19.
- Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Neur. 2003;1:94-7.
- Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. Continuum (Minneapolis). 2012;18:753-63.
- Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. Semin Immunopathol. 2018;40:301-4.
- Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50:e13230.
- Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, Hollenstein M, Gnant M, Sahara K, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. J Gastrointest Surg. 2020;24:610-8.
- Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. Sci Rep. 2019;9:3284.
- Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. Molecules. 2020;25:5725.
- Karabulut KU, Egercioğlu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study. Ann Med Surg (Lond). 2016;10:52-6.
- Acar E, Beydilli H, Karagöz Ü, Yıldırım B, Kirli İ, Kılınç RM, et al. "Neutrophil-lymphocyte ratio can distinguish migraine patients from other patients with nonspecific headache in the emergency department." Acta Medica. 2015;31:829.
- Onder H, Deliktas MM. May Neutrophil to Lymphocyte Ratio Serve a Role in the Prediction of Clinical Features of Migraine? J of Neurol Res 2020;10:38-43.
- Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. Thromb Res. 2014;134:17-22.
- Zeller JA, Lindner V, Frahm K, Baron R, Deuschl G. Platelet activation and platelet-leucocyte interaction in patients with migraine. Subtype differences and influence of triptans. Cephalalgia. 2005;25:536-41.
- Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC, Zunker P, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in acute stroke with and without preceding infection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1519-23.
- Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. 1999;53:988-94.
- Gedikoglu U, Coskun O, Inan LE, Ucler S, Tunc T, Emre U. Validity and reliability of Turkish translation of Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire in patients with migraine. Cephalalgia. 2005;25:452-6.
- Ertas M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. Headache. 2004;44:786-93.
- Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. Headache. 2018;58:496-505.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-9.
- Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. Semin Neurol. 2017;37:601-10.
- Charles A. The Migraine Aura. Continuum (Minneapolis). 2018;24:1009-22.
- Nyholt DR, van den Maagdenberg AM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. Curr Opin Neurol. 2016;29:302-8.
- Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. Cephalalgia. 2019;39:229-36.
- Negm M, Housseini AM, Abdelfatah M, Asran A. Relation between migraine pattern and white matter hyperintensities in brain magnetic resonance imaging. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54:24.
- Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. Stroke Vasc Neurol. 2017;2:160-7.
- Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. Int J Lab Hematol. 2013;35:620-8.
- Sarıcam G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. Acta Neurol Belg. 2021;121:899-905.
- Poyrazoğlu HG, Öztürk AB. Predictive value of laboratory parameters in childhood migraine. Acta Neurol Belg. 2020;120:907-14.
- Morkavuk G, Akkaya E, Koç G, Ataç GK, Leventoğlu A. Relationship between white matter lesions and neutrophil-lymphocyte ratio in migraine patients. Neurol Sci Neurophysiol. 2020;37:129-33.
- Kutlu R, Demirbas N. The Effects of Smoking on Platelet Count, Mean Platelet Volume and Cardiovascular Risk Factors: A Case-control Study. Medical Bulletin of Haseki. 2018;55:299-305.
- Muhammad S, Fischer I, Naderi S, Faghih Jouibari M, Abdolreza S, Karimialavijeh E, et al. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. Pathogens. 2021;10:58.
- Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch Intern Med. 2009;169:515-23.
- Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. Clin Nutr. 2010;29:600-4.





# Preinvaziv Servikal Lezyonların Saptanmasında Uterus Arter Pulsatilite ve Rezistans İndeksinin Rolü

## The Role of Uterine Artery Pulsatility and Resistance Index in Detection of Pre-invasive Cervical Lesions

✉ Mine DAĞGEZ<sup>1</sup>, ✉ Cem YENER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup>Tekirdağ Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Preinvaziv servikal lezyonların saptanmasında uterus arter (UA) pulsatilite indeksi (PI) ve direnç indeksinin (RI) tanısallık gücünün incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ile servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 1 (Grup 1) (n=75), CIN-2/3 (Grup 2) (n=75) tanısı alan toplam 225 hastadan prospektif olarak veriler toplandı. Sitolojisi normal olan hastalar kontrol (Grup 3) (n=75) olarak çalışmaya dahil edildi. UA'ların PI ve RI değerleri Doppler sonografi ile ölçüldü ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** UA-PI ortalama değerleri Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla  $2,52 \pm 0,9$ ,  $2,51 \pm 0,9$  ve  $2,53 \pm 0,3$  olarak bulundu. UA-RI ortalama değerleri ise Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla  $0,83 \pm 0,7$ ,  $0,81 \pm 0,25$ ,  $0,84 \pm 0,1$  olarak gözlemlendi. Ancak UA-PI ve UA-RI değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** PI ve RI değerlerinin CIN lezyonlarında daha düşük olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, bu fark mevcut rahim ağzı kanseri tarama programında bu değerleri uygulayacak kadar istatistiksel açıdan büyük değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal intraepitelyal neoplazi, Doppler ultrason, pulsatilite indeksi, uterus arter

### ABSTRACT

**Aim:** Our aim was to evaluate the diagnostic strength of uterine arteries (UA) pulsatility index (PI) and resistance index (RI) in the detection of pre-invasive cervical lesions.

**Materials and Methods:** Data were prospectively collected from a total of 225 patients who were diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 (Group 1) (n=75) and CIN-2/3 (Group 2) (n=75) by colposcopy-guided cervical biopsy previously and from patients with normal cytology assigned as control (Group 3) (n=75). PI and RI of UA were determined by Doppler sonography and the results were compared among the groups.

**Results:** The mean UA-PI values were found to be  $2.52 \pm 0.9$ ,  $2.51 \pm 0.9$ , and  $2.53 \pm 0.3$  in Group 1, 2, and 3, respectively. The mean UA-RI values were observed as  $0.83 \pm 0.7$ ,  $0.81 \pm 0.25$ , and  $0.84 \pm 0.1$  in Group 1, 2, and 3, respectively. However, UA-PI and UA-RI values were not significantly different among the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** PI and RI values are decreased with CIN lesions. Nevertheless, the difference is not large enough to implement these values in current cervical cancer screening program.

**Keywords:** Cervical intraepithelial neoplasia, Doppler ultrasonography, pulsatility index, uterine artery

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Cem YENER, Tekirdağ Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 532 748 61 80 E-posta: drcemyener@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3976-4492

Geliş tarihi/Received: 23.01.2023 Kabul tarihi/Accepted: 08.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Rahim ağzı kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür<sup>1</sup>. Son zamanlarda tarama programlarının başlatılması ve uygulanmasıyla servikal kanser mortalitesinin azaltılmasında önemli adımlar atıldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca rahim ağzı kanserinin tanı ve tedavisinde önemli yaklaşımlar ortaya çıkmıştır<sup>2</sup>. Bu taramalar pek çok ülkede rahim ağzı kanseri olgularında ve ölüm oranlarında bir düşüşe yol açmıştır<sup>3</sup>.

Servikal displazi olarak da bilinen servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), serviks yüzeyindeki hücrelerin anormal büyümesidir ve muhtemelen servikal kansere ilerleyebilir<sup>4</sup>. Anormal bir Pap smear sonucu, serviks kolposkopisinin yapılmasını gerektirebilir. Şüpheli görünen herhangi bir bölgeden biyopsi alınarak CIN tespit edilebilir. Hastanın yaşına, insan papilloma virüsü (HPV) pozitifliğine veya lezyon tipine göre LEEP, soğuk bıçak konizasyonu gibi çeşitli cerrahi yöntemlerle takip veya tedavi edilebilir<sup>5</sup>.

Fetoplental dolaşımın Doppler ultrasonografisi kadın doğum uzmanlarının günlük uygulamalarında oldukça sık kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Doppler ultrasonun preeklampsinin tanınması/tahmin edilmesi için kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>7</sup>. Doppler ultrasonun over malignitelerinin değerli ve etkili bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir<sup>8</sup>. Ayrıca rahim ağzı kanserinin tedavi öncesi değerlendirilmesinde Doppler ultrasonun kullanılması giderek artmaktadır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada amacımız servikal intraepitelyal lezyonların tespitinde uterus arter (UA) Dopplerin ayırıcı rolünü değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Tekirdağ Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi Etik Kurul'u tarafından onaylandı (protokol numarası: 2022/002, tarih: 04.11.2022). Toplam 225 hasta 3 gruba ayrıldı. Grup 1 CIN 1 (n=75) olan hastaları, Grup 2 CIN 2-3 (n=75) olan hastaları ve Grup 3 ise kontrol olarak servikal patolojisi olmayan hastaları (n=75) oluşturdu. Dışlama kriterlerimiz beyaz olmayan etnik köken, yaş <21 ve >50, vücut kitle indeksi (VKİ) <18 veya >28 kg/m<sup>2</sup>, preeklampsi öyküsü, histerektomize hastalar, herhangi bir tıbbi vajinal uygulama veya oral kontraseptif kullanımı öyküsü, servikal konizasyon, UA'larının embolizasyonu ve daha önce kemo-radyoterapi uygulanması idi. Postmenopozal hastalar veya adet ve gebelik döneminde olanlar da çalışma dışı bırakıldı. Yaş, parite ve VKİ dahil olmak üzere veriler prospektif olarak toplandı.

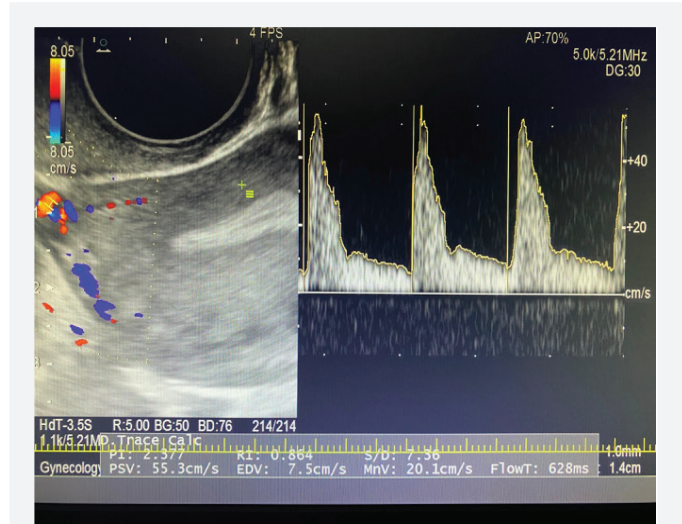
Gözlemciler arası değişkenliği önlemek için tüm ölçümler Doppler ultrason deneyimine sahip aynı sonografi uzmanı (C.Y.) tarafından elde edildi. Tüm olgularda Doppler özellikli Hitachi ARIETTA 60 (Aloka Medical, Ltd. Tokyo, Japonya) transvajinal prob (4-9 MHz) kullanıldı. UA'nın değerlendirilmesi için hasta, orta luteal fazda mesanesi boş olacak şekilde litotomi pozisyonuna getirildi. Prob, paraservikal vasküler pleksus görülüne kadar lateral olarak hareket ettirildi ve internal servikal os seviyesinde UA belirlendi. Pulsatilite indeksi (PI) ve direnç indeksi (RI), en az üç eşit dalga formu elde edildiğinde hesaplandı (Şekil 1).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25 (SPSS, Chicago, IL, ABD) Windows paket programı uygulandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Bağımlı değişkenin sıralı veya sürekli olduğu ancak normal dağılmadığı durumlarda iki bağımsız grup arasındaki farkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Farklılıklar p<0,05 için anlamlı olarak tanımlandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda Grup 1, 2 ile kontroller arasında yaş, VKİ ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).



Şekil 1. Uterus arterin transvajinal Doppler ultrason muayenesi gösterilmektedir. Uterus arter kıvrımı paraservikal bir bölümde yer almaktadır ve en az üç eşit dalga formu kaydedilmektedir

**Tablo 1. Hastaların özellikleri**

	Grup 1 ve 2 (n=150)	Grup 3 (n=75)	p
Yaş (yıl)	36,4±91	35,8±82	0,758
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,94±12	26,45±34	0,676
Parite	2 (0-6)	3 (1-7)	0,240

n: Sayı, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2 Doppler indekslerinin karşılaştırılması**

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)	p
UA-PI	2,52±0,9	2,51±0,9	0,778
UA-RI	0,83±0,7	0,81±0,25	0,686

n: Sayı, UA-PI: Uterus arter pulsatilite indeksi, UA-RI: Uterus arter rezistans indeksi

**Tablo 3. Grup 1 ve Grup 3 Doppler indekslerinin karşılaştırılması**

	Grup 1 (n=75)	Grup 3 (n=75)	p
UA-PI	2,52±0,9	2,53±0,3	0,869
UA-RI	0,83±0,7	0,84±0,1	0,810

n: Sayı, UA-PI: Uterus arter pulsatilite indeksi, UA-RI: Uterus arter rezistans indeksi

**Tablo 4. Grup 2 ve Grup 3 Doppler indekslerinin karşılaştırılması**

	Grup 2 (n=75)	Grup 3 (n=75)	p
UA-PI	2,51±0,9	2,53±0,3	0,450
UA-RI	0,81±0,25	0,84±0,1	0,388

n: Sayı, UA-PI: Uterus arter pulsatilite indeksi, UA-RI: Uterus arter rezistans indeksi

Ortalama UA-PI değerleri Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla 2,52±0,9, 2,51±0,9 ve 2,53±0,3 olarak bulundu. Ortalama UA-RI değerleri Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla 0,83±0,7, 0,81±0,25 ve 0,84±0,1 olarak görüldü. UA-PI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

UA-PI açısından gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 2-4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda yaş, BMI ve parite açısından benzer olan gruplar arasında UA-PI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. CIN derecesi arttıkça vaskülarizasyonun artmasına bağlı olarak UA-PI ve UA-RI'nin daha düşük olduğu görüldü, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, CIN lezyonlarında Doppler ultrason indekslerinin kullanımını araştıran ikinci çalışmadır. Doğan ve ark.<sup>10</sup> uterus ve servikal vaskülaritenin tanılabilirliğini tek başına veya HPV DNA testi ve sitoloji ile birlikte araştırmışlardır. UA ve servikal arterlerin Doppler indekslerinin CIN-I ve üzeri lezyonları erken dönemde ayırt etmede kuşku olduğunu bulmuşlardır ve bu sonuç çalışmamızla uyumludur.

Transvajinal ve transrektal ultrason servikal tümörün özelliklerini belirlemek için yaygın olarak uygulanmaktadır<sup>11</sup>. Ultrasona ileri tekniklerin eklenmesi, klinik ortamlarda rahim ağzı kanseri için ultrasonun uygulanmasını artırmıştır. İyi eğitilmiş jinekologlar tarafından uygulandığı takdirde ultrason, özellikle tümör tespiti ve lokal tümör yayılımı hakkında oldukça kesin bilgiler verebilir<sup>9</sup>. Son olarak ultrason, daha hızlı, radyasyon içermeyen ve invaziv olmayan bir yöntem olmasının yanı sıra, diğerlerine kıyasla daha düşük maliyetli, yaygın olarak kullanılabilen bir görüntüleme tekniğidir. Yüksek frekanslı ultrason, özellikle prob transvajinal ve transrektal olarak tümörün proksimaline yerleştirildiğinde herhangi bir servikal tümörün kapsamlı bir şekilde tanımlanmasını sağlayabilir<sup>12</sup>. Diğer tarama yöntemleriyle birleştirildiğinde duyarlılık düşük olsa da, artmış vaskülarizasyon ve dolayısıyla daha düşük RI ve PI'nin serviks kanserine atfedildiği ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği göz önüne alındığında, UA'nın ve servikal arterlerin PI ve RI'nin değerlendirilmesi uzmanlar için uyarıcı olabilir<sup>13</sup>. Düşük PI ve RI seviyeleri klinisyenleri harekete geçirmeli ve detaylı bir inceleme yapılmalıdır.

Son zamanlarda 3 aşamalı bir tarama yaklaşımının (sitoloji, HPV bazlı test ve vaskülarite indeksi) tanılabilirliğini değerlendirmek için servikal preinvaziv ve invaziv lezyonların

vaskülarite indeksinin tanı algoritmasına dahil edilmesi araştırılmaktadır. Bir tümörün 3 boyutlu vasküler bulgularını sitoloji ve HPV testiyle birleştirmenin esasen rahim ağzı kanseri taramasının kesinliğini arttırdığı gösterilmiştir<sup>14</sup>. Sağlıklı kontrollerde ve kanser öncesi lezyonları veya invaziv kanserleri olanlarda servikal kan akışının özellikleri, hacim kazanımı sırasındaki akışın yoğunluğu, ilgili hacimdeki (VI) damar sayısı ve hem kan akışı hem de vaskülarizasyon dahil olmak üzere 3 boyutlu power Doppler ultrason bulguları kullanılarak araştırıldı<sup>15</sup>. Tüm bu indeksler servikal lezyonlu grupta kontrollere göre oldukça yüksekti. VI ayrıca ileri evre rahim ağzı kanseri hastalarında, daha düşük evreli olanlara kıyasla daha yüksekti. Serviks kanseri taraması, özellikle üreme çağındaki kadınlarda LEEP veya konizasyon prosedürlerinin aşırı kullanımından kaçınmak için ultrasonla elde edilen vasküler indekslerin algoritmaya eklenmesiyle geliştirilebilir ve bu yaklaşım kesinlikle faydalı olabilir.

Çalışmamızın güçlü tarafı, tüm ultrasonografik ölçümlerin aynı jinekolog tarafından yapılmış olmasıdır; bu durum, önceki çalışmaya kıyasla gözlemler arası tekrarlanabilirlik ve hasta sayısı üzerinde etkili olabilecek bir faktördür.

### Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezde ve nispeten az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır.

### SONUÇ

Araştırmamızda CIN lezyonlarında PI ve RI değerlerinin azaldığını fark ettik. Ancak bu fark mevcut rahim ağzı kanseri tarama programında bu değerlerin uygulanmasına yetecek kadar büyük değildir. Bu nedenle, ultrason ile serviks kanseri taramasının iyileştirilmesi için daha fazla katılımcıyla yapılacak gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır ve servikal lezyonlarda Doppler ultrason indeksleri için referans değerleri sağlamak ve servikal lezyonların vaskülaritesini belirlemek için aracın kullanılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi Etik Kurul'u tarafından onaylandı (protokol numarası: 2022/002, tarih: 04.11.2022).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., Konsept: M.D., Dizayn: C.Y., Veri Toplama veya İşleme: C.Y., Analiz veya Yorumlama: M.D., C.Y., Literatür Arama: M.D., C.Y., Yazan: M.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;112:229-32.
2. Moore DH. Cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1152-61.
3. Beral V, Hermon C, Muñoz N, Devesa SS. Cervical cancer. *Cancer Surv.* 1994;19-20:265-85.
4. Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevaides E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016;77:C118-23.
5. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:641-51.
6. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58:331-9.
7. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:7-22.
8. Shah D, Shah S, Parikh J, Bhatt CJ, Vaishnav K, Bala DV. Doppler ultrasound: a good and reliable predictor of ovarian malignancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63:186-9.
9. Hsiao YH, Yang SF, Chen YH, Chen TH, Tsai HD, Chou MC, et al. Updated applications of Ultrasound in Uterine Cervical Cancer. *J Cancer.* 2021;12:2181-9.
10. Doğan O, Pulatoğlu Ç, Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2018;52:206-11.
11. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:766-72.
12. Testa AC, Di Legge A, De Blasis I, Moruzzi MC, Bonatti M, Collarino A, et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:741-68.
13. Alcázar JL, Castillo G, Martínez-Monge R, Jurado M. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004;32:267-72.
14. Liang H, Fu M, Zhou J, Song L. Evaluation of 3D-CPA, HR-HPV, and TCT joint detection on cervical disease screening. *Oncol Lett.* 2016;12:887-92.
15. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:576-81.



# Domuzlarda Göğüs Duvarı Rekonstrüksiyonu için 3D Printer ile Kaburga Üretimi: Yeni Bir Malzeme (Nylon 680 Co-Polymer) Deneysel Çalışmanın Preliminer Sonuçları

Production of 3D-Printed Ribs with a Novel Material (Nylon 680 Co-Polymer) for Chest Wall Reconstruction on a Pig Model: Preliminary Results of an Experimental Study

Nezih Onur ERMERAK<sup>1</sup>, Mustafa YÜKSEL<sup>2</sup>, Barış YÜKSEL<sup>3</sup>, Tunç LAÇIN<sup>1</sup>, İpek ERBARUT SEVEN<sup>4</sup>, Berna KARAKOYUN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bilim Demiroğlu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Google Şirketi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, New York, ABD

<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Üç boyutlu (3D) baskı son yıllarda tüm bilim dalları arasında popülerlik kazanmıştır. 3D yazıcılarda kullanılabilen Nylon 680 Co-polymer adlı yeni bir malzeme ile kaburga üretmek, domuzlarda göğüs duvarı rekonstrüksiyonu için kullanmayı amaçladık. Bu yeni malzeme ile gerçekleştirilen deneysel çalışmanın ön sonuçlarını sunmaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** Göğüs duvarında rezeke etmeyi planladığımız iki domuzda çok kesitli bilgisayarlı toraks tomografisi çektiler ve rezeke edeceğimiz alanı ölçtük. ABD Gıda ve İlaç Dairesi onaylı Nylon 680 Co-Polymer (Taulman 3D, Saint Peters, MO, ABD) ile 3D yazıcı kullanarak kaburgalar ürettik (Afinia H480, Chanhassen, MO, ABD). Denekleri opere ederek göğüs duvarı rezeke sonrası yeni üretilmiş kaburgalar ile göğüs duvarı rekonstrüksiyonu gerçekleştirdik.

**Bulgular:** Deneklerden bir tanesi anesteziden uyanırken miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi. Diğer domuz 45 gün boyunca, deney hayvanları için barınak olan merkezde 45 gün boyunca takip edildi. Sonrasında sakrifiye edildi ve opere edilmiş olan alan histopatolojik inceleme için rezeke edildi. Histopatolojik değerlendirme, pigmente yabancı cisimler içeren dev hücreler ve orta derecede kronik enflamasyon olarak yorumlandı.

**Sonuç:** Bu çalışma 3D yazıcı teknolojisinin göğüs cerrahisi alanında kullanımı açısından önemlidir. Ayrıca yeni bir malzeme olan Nylon 680 Co-polymer'in tanımlanması yeni bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Bu yeni malzeme ile hastalara özel tasarlanmış implantlar veya meşler kısa süre içinde üretilebileceği gibi çok daha ucuza mal edilebileceği ön görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 3D baskı, göğüs cerrahisi, Nylon 680 Co-polymer, göğüs duvarı rezeke ve rekonstrüksiyonu, yeni teknoloji

## ABSTRACT

**Aim:** Three-dimensional (3D) printing has gained popularity among all fields of science in recent years. New research studies about the utilization of 3D printing in the medical field, in terms of medical devices and implants, have been published recently. We tried to adapt this technology into thoracic surgery by implanting 3D produced ribs following chest wall resection with a novel material called Nylon 680 Co-Polymer. We, hereby, present the preliminary results of this experimental study.

**Materials and Methods:** We ordered multi detector computerized tomography of the chest for 2 pigs. We measured the area that we planned to resect on chest wall and used the data for printing custom-made rib for the reconstruction of the resected area. Then, we produced ribs with a USA Food and Drug Administration approved material called Nylon 680 Co-polymer (Taulman 3D, Saint Peters, MO, USA) by using 3D printer

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nezih Onur ERMERAK, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 714 14 63 E-posta: onur.ermerek@marmara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1939-3222

Geliş tarihi/Received: 28.05.2023 Kabul tarihi/Accepted: 11.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



(Afinia H480, Chanhassen, MO, USA). Pigs were operated under general anesthesia. and the resected areas were reconstructed with custom-made 3D printed ribs.

**Results:** One of the pigs passed away due to myocardial infarction while waking up from anesthesia. We followed up the other pig for 45 days. Then, we sacrificed the animal and resected the operated part for histopathological evaluation. Histopathologic evaluation revealed moderate chronic inflammation with a few giant cells containing pigmented foreign bodies.

**Conclusion:** Although we need more studies, it is an important step for adapting 3D-printing into thoracic surgery. Additionally, it is important to identify a potential new material (Nylon 680 Co-polymer) for the future studies. We can use this new material for 3D-printed implant and mesh production, which enables us to produce custom-made products with lower cost in shorter time.

**Keywords:** 3D printing, thoracic surgery, Nylon 680 Co-polymer, chest wall resection and reconstruction, novel technology

## GİRİŞ

Üç boyutlu (3D) baskı son yıllarda bilimin tüm alanlarında popülerlik kazanmıştır<sup>1-4</sup>. Son dönemde tıbbi cihazlar ve vücuda yönelik implantlar açısından 3D yazıcının tıp alanında kullanımına ilişkin yeni araştırma çalışmaları yayınlanmıştır. 3D yazıcının farmasötik alanda da ilgi görmesi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) Ağustos 2015'te 3D baskılı ilaç ürününü onaylamasıyla da desteklenmiştir. Owais ve ark.<sup>5</sup> ekokardiyografik verileri kullanarak 3D yazıcı ile mitral halka üreterek kalp ameliyatlarındaki potansiyel kullanımını deneyimlemiştir. Thawani ve ark.<sup>6</sup> arteriovenöz malformasyonun 3D yazıcı ile oluşturulmuş modelini sunarak, arteriyel ve venöz fazları ayrı ayrı göstermişlerdir. Ayrıca ortopedi alanında da bu teknolojinin cerrahi açıdan kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Zhang ve ark.<sup>7</sup> 3D yazdırılabilir, biyoseramik bir artiküler ara parçası düzeneği oluşturmuşlar ve bunu artroplastik ameliyatlarında kullanmışlardır. Ayrıca Mulford ve ark.<sup>8</sup> ortopedik cerrahide kullanılan mevcut ve gelecekteki uygulamaları tanımlamak için bir derleme makalesi yayınlamışlardır.

Onkolojik rezeksiyon sonrası göğüs duvarı defektlerinin cerrahi tedavisi, göğüs cerrahisinde sık karşılaşılan bir durumdur. Bu tablonun yönetimi yaratıcılık ve esneklik gerektirir. Göğüs duvarının rekonstrüksiyonu için kullanılan malzeme mesh, metil metakrilattan titanyum plakalar veya çubuklar gibi protez sistemlerine kadar değişebilir<sup>9-11</sup>.

Yeni ve daha düşük maliyetli bir malzeme olan Nylon 680 Co-polymer kullanarak bu teknolojiyi göğüs cerrahisine uyarlamaya çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Acıbadem Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ACU-HADYEK), İstanbul, Türkiye tarafından incelendi ve onaylandı (karar no: 2015/17, tarih: 02.03.2015). Ayrıca çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK-115S797) tarafından desteklenmektedir.

Tüm hayvanlara Ulusal Tıbbi Araştırma Derneği ve Ulusal Bilimler Akademisi tarafından hazırlanan ve Ulusal Sağlık

Enstitüleri tarafından yayınlanan, (NIH yayını no. 80-23), 1985'te revize edilen Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'nda formüle edilen bakım uygulanmıştır.

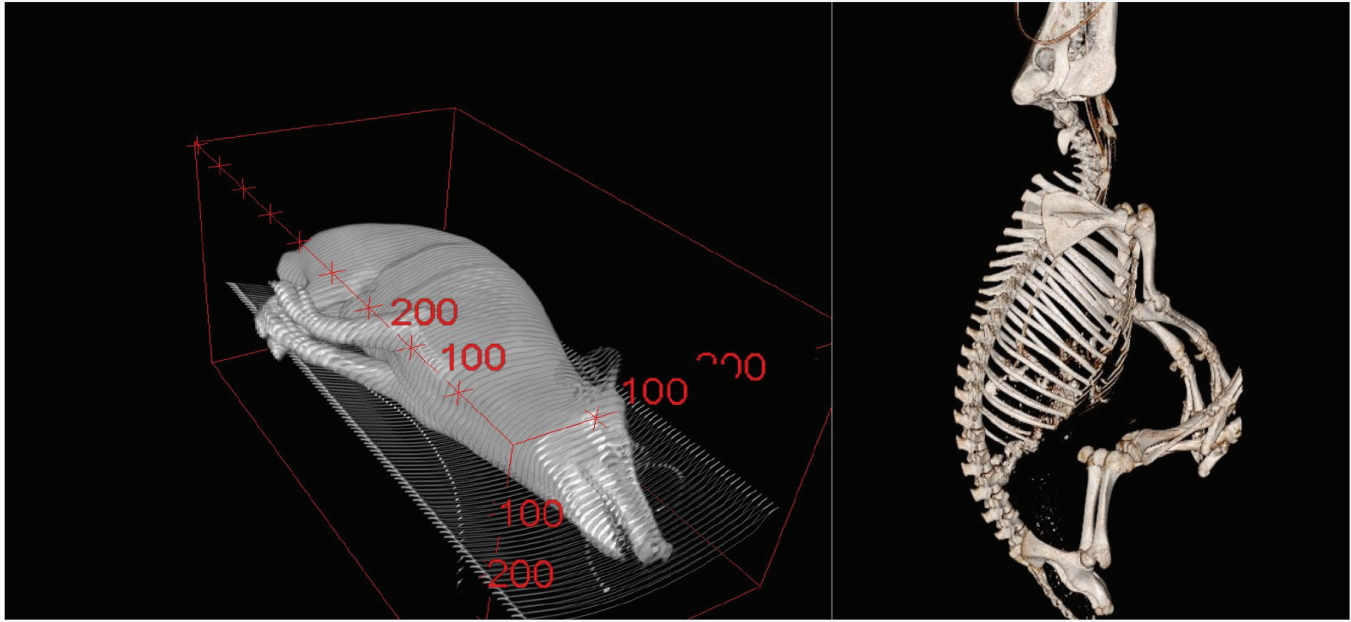
İki erkek evcil domuzun ortalama vücut ağırlığı 32,5 kg ve ortalama vücut yüzeyi 1,02 m<sup>2</sup> idi. Toraksın multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT) taramaları yapıldı ve daha iyi değerlendirme için 3D rekonstrüksiyon görüntüleri geliştirildi (Şekil 1). Orta aksiller hatta 5 cm'lik kesi ve 5. kotta 5 cm'lik kısmi rezeksiyon yapılması planlandı (Şekil 2). Rezeksiyonun ölçümleri MDCT kullanılarak yapıldı ve tüm veriler AutoCAD yazılım sistemine (Autodesk, Inc. California, ABD) aktarıldı. Tüm mesh modelleri AutoCAD ile üretildi.

Rezeke edilen parçanın yerine koymak amacıyla, özel yapım kaburga yazdırmak için veriler kullanıldı. Nylon 680 Co-polymer/FDA onaylı malzemeden (Taulman 3D, Saint Peters, MO, ABD) 3D yazıcı (Afinia H480, Chanhassen, MO, ABD) kullanarak farklı boyutlarda kaburgalar üretildi. 3D yazıcı ile yapılan implantlar etilen oksitle sterilize edildi.

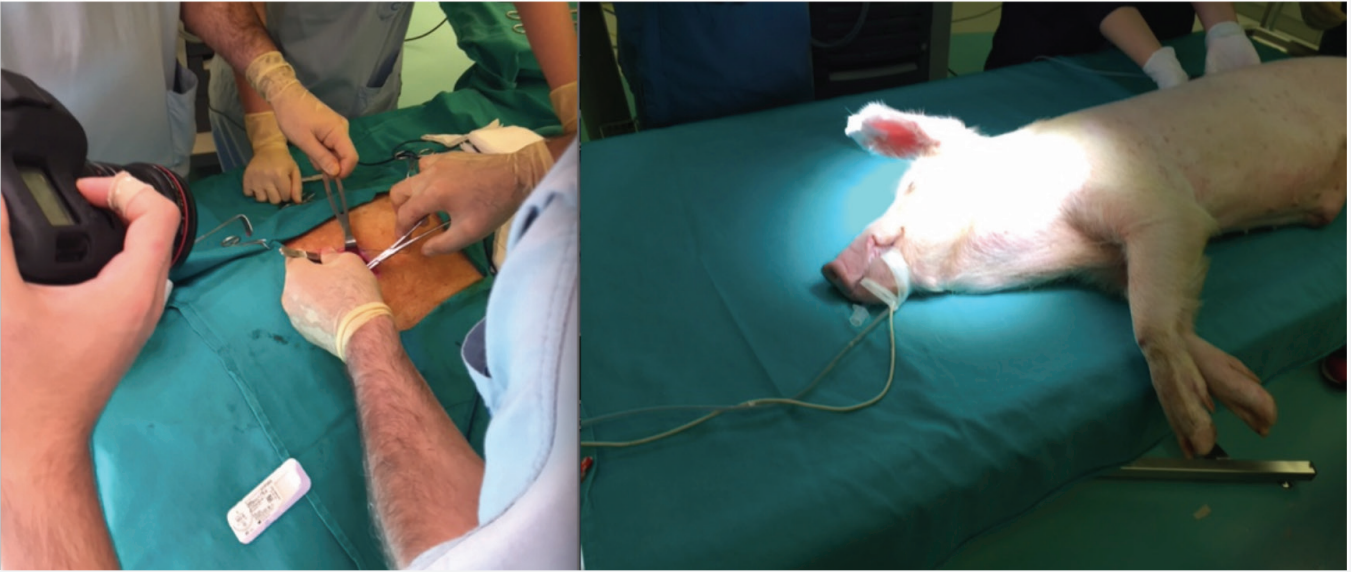
Domuzlar, Acıbadem Üniversitesi İleri Simülasyon ve Eğitim Merkezi Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye'de opere edildiler. Genel anestezi intravenöz ketamin (vücut ağırlığı başına 1 mg/kg) ve propofol (vücut ağırlığı başına 4,0 mg/kg) ile indüklendi ve volatil anestezikler (izofluran %1,5-2,5) ile sürdürüldü. Hayvanlara hemodinamik, termal izleme ve beş uçlu elektrokardiyogram için bir femoral arteriyel kateter ve rektal sonda takıldı.

Hayvanların her birinde orta aksiller hatta 5 cm'lik bir kesi ve kısmi 5 cm'lik kaburga rezeksiyonu gerçekleştirildi. 3D yazıcı ile üretilen özel yapım Nylon 680 Co-polymer kaburga, rezeke edilen alana implante edildi ve her iki kenarda 2-0 polipropilen sütürlerle stabilize edildi. Kaburganın stabilizasyonu kontrol edilerek anatomik yapılar doğru anatomik şekilde kapatıldı.

Hayvanlar anesteziden uyandırıldı ve mekanik ventilatörden ayrıldı. Hayvanlardan birisi kalp krizi nedeniyle uyanma döneminde hayatını kaybetti. İkinci hayvan sorunsuz bir şekilde iyileşti.



Şekil 1. Rekonstrüksiyon öncesi hayvanın çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi taramaları ve 3D ile rekonstrükte görüntüleri  
3D: Üç boyutlu



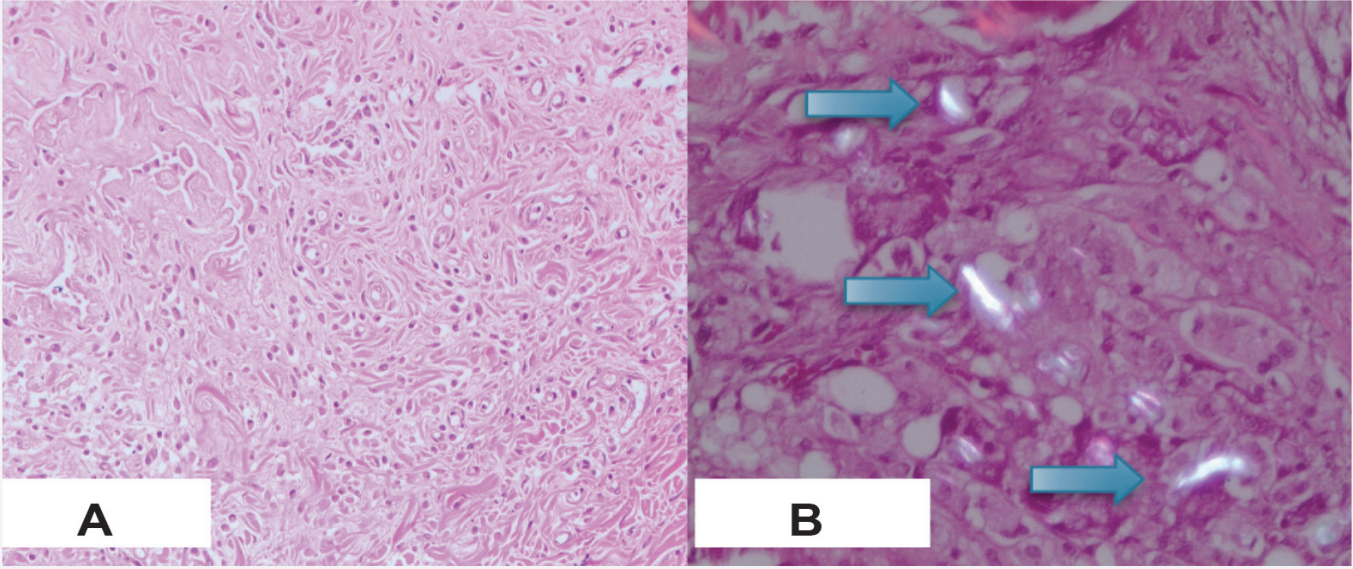
Şekil 2. İşlem genel anestezi altında 5 cm'lik kesi ile gerçekleştirildi

## BULGULAR

Hayvan 45 gün boyunca bakım gördü. Araştırma ekibinin üyelerinden biri tarafından her gün takip edildi. Hayvanın genel durumu, ağırlığı ve iştahı günlük olarak düzenli olarak kaydedildi. Domuz ameliyat sonrası 45. günde sakrifiye edildi ve ameliyat edilen göğüs duvarı total olarak rezeke edildi.

Örnek histopatolojik inceleme için Marmara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi.

İmlante edilen alanın doku örnekleri %10 formalinde sabitlendi ve parafine gömülme üzere işlendi. Mikroskop slaytları için 4-5 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Slaytlar hematoxilen ve eozin ile boyandı. Histopatolojik değerlendirmede dağınık



**Şekil 3.** Histopatolojik değerlendirme, pigmentli yabancı cisimler içeren az sayıda dev hücre ile birlikte orta derecede kronik enflamasyon gösterdi. A) Kronik enflamasyon. B) Polarize ışıkta pigmentli yabancı cisimlerin bulunduğu dev hücreler (mavi ok)

dev hücrelerle birlikte orta derecede kronik enflamasyon olduğu görüldü. Polarize ışıkta yabancı cisim içeren birkaç dev hücre gözlemlendi (Şekil 3).

Bir Nylon-Co-polymer kartuşu neredeyse bir kilogram ağırlığındadır ve maliyeti yalnızca 30 USD'dir. Toplam masraf implantın boyutuna göre değişse de mevcut malzemelerle üretilen normal implantlara göre çok daha ekonomiktir.

## TARTIŞMA

3D baskı yeni bir teknolojidir ve her geçen gün bilimsel alanlarda daha fazla yer almaktadır. Bu teknolojinin tıbbın her alanına uyarlanması çok önemlidir. Özellikle cerrahi branşlarda tıbbi cihazlar, implantlar ve retraktörler açısından değerli bir olanaktır. Göğüs cerrahisinde 3D yazıcı kullanımına ilişkin birkaç çalışma yayınlanmıştır. Kurenov ve ark.<sup>12</sup>, bölgesel akciğer kemoterapisi alan hastalar için 3D yazıcı ile oluşturulmuş pulmoner arter modelleri hakkında bir makale yayınlamışlardır. 3D hızlı prototiplemenin, anatomik çalışmayı, cerrahi planlamayı ve cihaz geliştirmeyi kolaylaştırmak için kullanılabilecek sofistike anatomik yapıların kopyalanmasına olanak sağladığını açıklamışlardır. Biglino ve ark.<sup>13</sup>, *in vitro* çalışmalar ve cihaz testleri için uyumlu arteriyel fantomlar için yeni kauçuk benzeri bir malzeme ile 3D baskı yoluyla deneysel kardiyovasküler modelleme hakkında bir makale yayınlamışlardır. 3D yazıcı ile oluşturulan modeller, ameliyat planlamasında üçte iki oranında zaman tasarrufu sağlar ve ameliyat öncesi karmaşık anatomik yapıların görselleştirilmesine yardımcı olur<sup>14</sup>. Göğüs cerrahisinde 3D baskı, tümörlerin hayati yapılara yayılımını

değerlendirmek ve üst ve alt solunum yolu hastalıklarının tanı ve tedavisine yardımcı olmak için kullanılmaktadır<sup>15-17</sup>. Bu alan yeni teknolojik gelişmelere açıktır ve cerrahi alanda çığır açıcı olabilir<sup>18</sup>. Bu teknoloji ile yaratıcılığımızın sınırları dahilinde her türlü cihazı üretebiliriz. Farklı tipteki özel cerrahi malzemeleri kendimiz, düşük maliyetle, daha kısa sürede üretebiliriz. Daha fazla çalışmaya ihtiyacımız olsa da bu araştırma aynı zamanda 3D baskının göğüs cerrahisine uyarlanması açısından da önemli bir adımdır.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Örneklem büyüklüğü çalışmanın sınırlılıklarından biridir. Sonraki adımlara geçmek için daha büyük örnekleme yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır. Ayrıca, histopatolojik sonuçların, göğüs duvarı rekonstrüksiyonunda kullanılan standart onaylı implantlarla ameliyat edilen kontrol grubuyla karşılaştırılmaması bu çalışmanın ikinci sınırlılığdır. Ancak bu çalışma preliminer sonuçları sunmaktadır. Bu veriler ışığında kontrol gruplarını da içeren daha büyük örnekleme yapılan çalışmalar düzenleyebiliriz. Bu çalışma, doğrudan 3D yazıcı ile üretilen yeni materyallere sahip implantların göğüs cerrahisi alanında kullanımını ortaya koyan öncü verilerden biridir. Çoğu zaman doğru anatomik modellerin oluşturulmasını mümkün kılan, uygun maliyetli ve erişilebilir olan 3D yazıcı teknolojisi, göğüs cerrahisinde yeni bir teknolojiyi temsil etmektedir. Bu ilerlemeler hekimlerin tedavi yaklaşımlarını kişiselleştirmelerine, cerrahi teknikleri geliştirmelerine ve morbidite ve mortaliteyi azaltmalarına yardımcı olabilir.



## SONUÇ

3D yazıcı ile üretilen malzemelerin uygulanması, rekonstrüksiyon veya değiştirme gerektiren cerrahi prosedürler için hassas bir planlama sağlamaktadır. Bu teknolojinin uygulanmasında ilerleme kaydedilse de maliyet açısından fayda sağlayan yeni malzemelerin kullanımı ve tanımlanması konusunda halen sınırlı veriler bulunmaktadır. Bu yeni malzemenin 3D yazıcı ile üretilmesinin, gelecekte göğüs cerrahisinde rekonstrüksiyon için daha düşük maliyetle hızlı prototip oluşturma konusunda bize yardımcı olacağına inanıyoruz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Acıbadem Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ACU-HADYEK), İstanbul, Türkiye tarafından incelendi ve onaylandı (karar no: 2015/17, tarih: 02.03.2015).

**Hasta Onayı:** Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.O.E., M.Y., Konsept: N.O.E., M.Y., B.Y., B.K., Dizayn: N.O.E., M.Y., B.Y., İ.E.S., B.K., Veri Toplama veya İşleme: N.O.E., B.Y., İ.E.S., B.K., Analiz veya Yorumlama: N.O.E., M.Y., B.Y., T.L., İ.E.S., Literatür Arama: N.O.E., B.Y., Yazan: N.O.E., B.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Ayrıca çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK-115S797) tarafından desteklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;108:39-50.
2. Olivieri L, Krieger A, Chen MY, Kim P, Kanter JP. 3D heart model guides complex stent angioplasty of pulmonary venous baffle obstruction in a Mustard repair of D-TGA. *Int J Cardiol.* 2014;172:e297-8.
3. Hyde J, MacNicol M, Odle A, Garcia-Rill E. The use of three-dimensional printing to produce in vitro slice chambers. *J Neurosci Methods.* 2014;238:82-7.

4. Huang W, Zheng Q, Sun W, Xu H, Yang X. Levofloxacin implants with predefined microstructure fabricated by three-dimensional printing technique. *Int J Pharm.* 2007;339:33-8.
5. Owais K, Pal A, Matyal R, Montealegre-Gallegos M, Khabbaz KR, Maslow A, et al. Three-dimensional printing of the mitral annulus using echocardiographic data: science fiction or in the operating room next door? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1393-6.
6. Thawani JP, Pisapia JM, Singh N, Petrov D, Schuster JM, Hurst RW, et al. Three-Dimensional Printed Modeling of an Arteriovenous Malformation Including Blood Flow. *World Neurosurg.* 2016;90:675-83.
7. Zhang Y, Zhu J, Wang Z, Zhou Y, Zhang X. Constructing a 3D-printable, bioceramic sheathed articular spacer for infected hip arthroplasty. *J Med Hypo Idea.* 2015;9:13-9.
8. Mulford JS, Babazadeh S, Mackay N. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: review of current and future applications. *ANZ J Surg.* 2016;86:648-53.
9. Ng CS. Recent and Future Developments in Chest Wall Reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;27:234-9.
10. Czyn M, Addae-Boateng E, Boszczyk BM. Chest wall reconstruction after en bloc Pancoast tumour resection with the use of MatrixRib and SILC fixation systems: technical note. *Eur Spine J.* 2015;24:2220-4.
11. Chudacek J, Bohanes T, Szkorupa M, Klein J, Stasek M, Zalesak B, et al. Strategies of treatment of chest wall tumors and our experience. *Rozhl Chir.* 2015;94:17-23.
12. Kurenov SN, Ionita C, Sammons D, Demmy TL. Three-dimensional printing to facilitate anatomic study, device development, simulation, and planning in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:973-9.e1.
13. Biglino G, Verschuere P, Zegels R, Taylor AM, Schievano S. Rapid prototyping compliant arterial phantoms for in-vitro studies and device testing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:2.
14. Singhal AJ, Shetty V, Bhagavan KR, Ragathanan A, Shetty V, Koneru G, et al. Improved Surgery Planning Using 3-D Printing: a Case Study. *Indian J Surg.* 2016;78:100-4.
15. Giannopoulos AA, Steigner ML, George E, Barile M, Hunsaker AR, Rybicki FJ, et al. Cardiothoracic Applications of 3-dimensional Printing. *J Thorac Imaging.* 2016;31:253-72.
16. Wang L, Cao T, Li X, Huang L. Three-dimensional printing titanium ribs for complex reconstruction after extensive posterolateral chest wall resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:e5-7.
17. Cheng GZ, San Jose Estepar R, Folch E, Onieva J, Gangadharan S, Majid A. Three-dimensional Printing and 3D Slicer: Powerful Tools in Understanding and Treating Structural Lung Disease. *Chest.* 2016;149:1136-42.
18. Gillaspie EA, Matsumoto JS, Morris NE, Downey RJ, Shen KR, Allen MS, et al. From 3-Dimensional Printing to 5-Dimensional Printing: Enhancing Thoracic Surgical Planning and Resection of Complex Tumors. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1958-62.



# Yoğun Bakım Ünitesinde Perkütan Dilatasyonel Trakeostomide Ultrasonografi Kullanımının Klinik Sonuçları: Retrospektif Bir Çalışma

## The Clinical Outcomes of Ultrasonography Usage in Percutaneous Dilatational Tracheostomy in the Intensive Care Unit: A Retrospective Trial

Onur BARAN, Ayhan ŞAHİN, Makbule Cavidan ARAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Üst hava yolu anatomisinin işlem öncesi ultrasonografik muayenesi, perkütan veya cerrahi trakeostomi gibi bir trakeostomi prosedürüne karar vermede etkili bir yöntemdir. Perkütan trakeostomi için yüzeysel servikal pleksus bloğu (SPB) ile translaringeal bloğun; insizyon bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu ile hemodinamik parametreler, öğürme refleksi ve anestezi gereksinimi açısından etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Ek olarak, işlemle ilgili komplikasyon riskini azaltma açısından işlem öncesi ultrasonografi değerlendirmesinin etkisini anatomik işaret noktası yöntemi incelemesiyle karşılaştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Yoğun bakım ünitesinde perkütan trakeostomi endikasyonu olan 18-99 yaş aralığındaki 148 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmaya yönelik veriler, hastanenin elektronik hasta veri tabanından 2018-2022 yılları arasında retrospektif tarama yoluyla elde edildi. İlgili anatomik yapıların değerlendirilmesi için, ultrasonografi ve translaringeal blok ile yüzeysel SPB yapılan hastalar ultrasonografi grubuna (n=74), anatomik işaret noktası yöntemi ve prosedür bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu uygulananlar geleneksel gruba (n=74) dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları, geleneksel ve ultrasonografi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ). Ultrasonografi grubunda, işlem öncesi, işlem ortası ve işlem sonrası kalp hızları, geleneksel gruptakinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Ultrasonografi grubunda işlem öncesi ortalama arter basıncı işlem sırasında ve sonrasında anlamlı olarak azaldı ( $p<0,05$ ). Ortalama arter basıncı işlem sırasında azaldı ve işlem sonrası arter basıncı ultrasonografi grubunda geleneksel gruba göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Perkütan trakeostominin ultrasonografi rehberliğinde uygulanması, geleneksel anatomik işaret yöntemi ile uygulanmasına göre daha uzun süre de işlemin çok daha güvenli olduğu ve daha iyi klinik sonuçlar sağladığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Perkütan dilatasyonel trakeostomi, yoğun bakım ünitesi, yüzeysel servikal pleksus bloğu, translaringeal blok

### ABSTRACT

**Aim:** Preprocedural ultrasonographic examination of the upper airway anatomy is an effective method for deciding on a tracheostomy procedure, such as percutaneous or surgical tracheostomy. We aimed to compare the effects of superficial cervical plexus block (CPB) with translaryngeal block with those of local anesthesia infiltration to the incision site for percutaneous tracheostomy in terms of hemodynamic parameters, gag reflex, and anesthetic requirement. In addition, we evaluated the effect of preprocedural ultrasonography assessment compared with that of anatomical landmark examination in terms of reducing the risk of procedure-related complications.

**Materials and Methods:** A total of 148 patients aged at the range of 18-99 years, who were indicated for percutaneous tracheostomy in the intensive care unit, were enrolled in the study. The data intended for this study were obtained from the hospital's electronic patient database through retrospective scanning between 2018 and 2022. Patients who underwent ultrasonography for the evaluation of the related anatomical structures and superficial CPB with a translaryngeal block were assigned to the ultrasonography group (n=74), whereas those who underwent an anatomical landmark technique and local anesthetic infiltration to the procedure site were assigned to the traditional group (n=74).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Onur BARAN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Tel.:** +90 539 342 25 82 **E-posta:** obaran@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0007-6315

**Geliş tarihi/Received:** 03.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 12.06.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

**Results:** The patients' age and sex distributions did not differ significantly between the traditional and ultrasonography groups ( $p>0.05$ ). In the ultrasonography group, the preprocedural, midprocedural, and postprocedural heart rates were significantly higher than in the traditional group ( $p<0.05$ ). In the ultrasonography group, the mean preprocedural arterial pressure decreased significantly during and after the procedure ( $p<0.05$ ). The mean arterial pressure decreased during the procedure and the postprocedural arterial pressure was significantly higher ( $p<0.05$ ) in the ultrasonography group than in the traditional group.

**Conclusion:** Although ultrasonography-guided percutaneous tracheostomy takes more time to perform than traditional anatomical landmark percutaneous tracheostomy, we claim that the procedure is much safer and provides better clinical outcomes.

**Keywords:** Percutaneous dilatational tracheostomy, intensive care unit, superficial cervical plexus block, translaryngeal block

## GİRİŞ

Perkütan dilatasyon trakeostomisi (PDT), 1985 yılında Ciaglia ve ark.<sup>3</sup> tarafından icat edildiğinden bu yana yoğun bakım ünitelerinde uzmanlar tarafından yaygın olarak uygulanmaktadır<sup>1,2</sup>. Kritik hastaların %50'sine kadar cerrahi trakeostomi hala uygulanıyor olsa da, kolay uygulanması ve işlem sürelerinin kısa olması nedeniyle PDT teknikleri giderek daha fazla kullanılmaktadır<sup>4</sup>. Bu tekniklerden çoklu dilatör trakeostomi, kılavuz tel üzerinden forseps ile dilatasyon trakeostomisi, translaringeal trakeostomi ve tek adımlı dilatasyon trakeostomisi, rotasyonel dilatasyon trakeostomisi, balon dilatasyon trakeostomisi gibi daha yeni teknikler klinik pratikte tercih edilmektedir<sup>4</sup>.

Yüzeyel servikal pleksus bloğunun (SPB) uygulanması kolay ve etkilidir ve ayrıca baş ve boyun bölgesi için tatmin edici düzeyde bir anestezi ve analjezi sağlar<sup>5,6</sup>. Ultrasonografinin bölgesel anestezideki rolü genişledikçe, SPB'ler artık, kaslar, servikal vertebralar, büyük damarlar, sinirler ve servikal fasya gibi önemli bölgelerin tanımlanmasını kolaylaştıran ultrasonografik rehberlik ile daha güvenli ve doğru bir şekilde uygulanabilmektedir<sup>5</sup>. Yüzeyel SPB, karotis endarterektomileri<sup>7</sup>, humerus ve klavikula kırığı ameliyatları<sup>8,9</sup>, ortognatik cerrahi<sup>10</sup> ve kulak ameliyatları<sup>11</sup> için tek başına veya çeşitli brakial pleksus bloklarıyla kombinasyon halinde gerçekleştirilmektedir.

Rekürren laringeal sinirin krikotiroid bölgesindeki dallarını bloke etmeyi amaçlayan translaringeal blok, distal hava yolu mukozasına topikal anestezi sağlamak için faydalıdır<sup>12</sup>. Krikotiroid membranın tanımlanması için ultrasonografik rehberlik veya anatomik işaretlemeler tercih edilmektedir<sup>13</sup>. Translaringeal bloğun uyanık fiberoptik entübasyon için faydalı olduğu bilinmektedir, ancak aynı zamanda uyanık trakeostomi prosedürlerini kolaylaştırdığı da gösterilmiştir<sup>12</sup>. 22 veya 20 gauge'lik bir iğne, sırtüstü yatan hastanın derisine dik olarak lokal anestezi uygulamak için kullanılır ve krikotiroid membranı delmek için eş zamanlı olarak sürekli aspirasyon uygulanır. Distal hava yolu mukozasını uyandırmak için, şırıngada hava kabarcıkları görünmeye başladığında lokal anestezi enjekte edilir ve iğne hemen geri çekilir<sup>13</sup>.

Üst hava yolu anatomisinin işlem öncesi ultrasonografik incelemesi, perkütan veya cerrahi trakeostomi gibi bir trakeostomi işlemine karar vermede etkili bir yöntemdir<sup>14</sup>. Önceki çalışmalar, komplikasyon oranlarını azaltmak için ilgili majör ve hassas anatomik ve vasküler yapıların belirlenmesinde ultrasonografik incelemenin önemini ortaya koymuştur<sup>14</sup>. Perkütan trakeostomi için translaringeal blok ile ultrasonografi rehberliğinde yüzeyel servikal pleksus yaklaşık 2 yıldır kliniğimizde rutin olarak yapılmaktadır. Bu tekniğin kliniğimizde kullanılmaya başlanmasından önce, tüm perkütan trakeostomi prosedürlerini anatomik işaretleme tekniklerini kullanarak, insizyon bölgesine infiltrasyon anestezi ile analjezi ve neredeyse genel anesteziye kadar derin sedasyon ile gerçekleştiriyorduk. Translaringeal blok ile yüzeyel SPB'nin etkilerini, perkütan trakeostomi için kesi bölgesine lokal anestezi infiltrasyonunun etkileri ile hemodinamik parametreler, öğürme refleksi ve anestezi gereksinimi açısından karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca, işleme bağlı komplikasyon riskinin azaltılması açısından, işlem öncesi ultrasonografi değerlendirmesinin etkisini anatomik işaretleme yöntemi ile karşılaştırarak değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere ve iyi klinik uygulama kılavuzlarına uygun olarak yürütülmüş olup, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 2022.223.12.01, tarih: 27.12.2022). Etik kurul onayı alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde perkütan trakeostomi endikasyonu olan 3656 hastadan 18-99 yaş arası 148 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmaya yönelik veriler hastanenin elektronik hasta veri tabanından 2018-2022 yılları arasında geriye dönük tarama yapılarak elde edildi. Perkütan trakeostomi işlemi öncesinde ilgili anatomik yapıların değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografi ve translaringeal blok ile yüzeyel SPB yapılan hastalar (n=74) ultrasonografi grubuna, perkütan trakeostomi işlemi öncesi işlem bölgesine anatomik işaretleme tekniği ve lokal anestezi infiltrasyonu uygulanan hastalar (n=74) geleneksel gruba dahil edildiler (n=74).

On bir yataklı karma üçüncü basamak yoğun bakım ünitemizde girişimsel işlemlerde ve hasta takibinde ultrasonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitemizde 2 yılı aşkın süredir ultrasonografi kullanılmaktadır. Perkütan trakeostomi işlemlerinden önce rutin olarak üst hava yolu anatomisini, larenks ve üst trakea kıkırdaklarını değerlendirip, anestezi ilaç ihtiyacını azaltmak ve hemodinamik stabiliteyi sağlamak için translingual blok ile bilateral yüzeysel SPB gerçekleştiriyoruz. Geçmişte yoğun bakım ünitemizde ultrasonografi cihazı bulunmadığından, derin sedasyonla birlikte lokal anestezi infiltrasyonu ve bazı durumlarda genel anestezi uygulanması gerekmektedir.

Yüksek frekanslı lineer problu Esaote MyLab Six (Cenova, İtalya) ultrasonografi cihazı, tiroid ve krikoid kıkırdak, krikotiroid membran, trakeal halkalar ve trakeostomi kanülünün yerleştirilmesi için trakeal halkalar aralarındaki boşluklar gibi üst solunum yolu anatomik yapılarını tanımlamak için orta hatta longitudinal bir yaklaşımla kullanıldı. Bundan sonra, müdahale bölgesindeki tiroid dokusunun istmusu ve damar yapılarının konumunu netleştirmek için prob enine bir pozisyonda yönlendirildi. Daha sonra prob, ponksiyon ve trakeostomi kesisinin tam noktasını belirlemek için orta hatta longitudinal pozisyonda yeniden yönlendirildi. Tam doğru nokta bir işaretleyici kalemle çizildi.

Plastik kapaklı 14 G'lik bir intravenöz kanül ve serum fizyolojik solüsyonu ile doldurulmuş 5 mL'lik bir şırınganın iğnesi, 2 ila 3 cm'lik bir enine insizyon sonrasında sürekli aspirasyonla, birinci ve ikinci trakeal halkalar arasından trakeal lümeneye yerleştirildi. Endotrakeal tüp kafının veya tüpün kendisinin delinmesini önlemek için, şırıngadaki hava aspire edildiğinde iğne hemen durduruldu. Plastik kanül yerinde bırakılarak iğne geri çekildi ve kılavuz tel plastik kanülün içinden geçirildi. Kılavuz tel üzerinden plastik kanül çıkarıldıktan sonra ponksiyon noktasını genişletmek için dilatör kullanıldı. Dilatörün çıkarılmasından sonra kılavuz telin içinden Griggs forsepsi yerleştirildi. Cilt altı dokusu ve trakeostomi kanülü giriş noktası Griggs forsepsi ile dilate edildi. Trakeostomi kanülü orifis içinden yerleştirildi ve kılavuz tel ve endotrakeal tüp çıkarıldı. Trakeostomi kanülünün kafı şişirildi ve kanülün lokasyonu oskültasyonla doğrulandı. Tüm PDT prosedürleri perkütan trakeostomi kiti (Portex, Hythe, Kent, İngiltere) kullanılarak gerçekleştirildi ve tüm trakeostomiler deneyimli klinisyenler tarafından elektif koşullarda yapıldı.

Bu çalışmanın primer sonucu işlem boyunca anestezi ilaç kullanımının ve hemodinamik yanıt stabilitesinin değerlendirilmesidir. Yoğun bakımdaki hastaların tıbbi kayıtlarından kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı kaydedildi. Sekonder sonuçlar ise majör ve minör komplikasyonların ve öğürme refleksinin görülme oranlarıydı. Hastaların kayıtları şu

komplikasyonlar açısından tarandı: İşlem sırasında ve sonrasında minör ve majör kanama, cilt altı amfizem, trakeostomi kanülünün yanlış yerleştirilmesi ve cerrahi trakeostomiye geçiş.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük, en yüksek değerler, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Niceliksel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında ise Fisher's exact testi kullanıldı. Analizde Statistical Package for the Social Sciences 28.0 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların (n=148) yaş ortalaması 56,6±20,3 yıldır. Tüm hastaların kesin boy ve kilo ölçümleri hasta dosyalarından elde edilemediği için değerlendirmeye alınmadı. Hastaların %38,5'i erkek, %61,5'i kadındır (Tablo 1). Trakeostomi işlemlerini gerçekleştirmek için kullanılan teknikten bağımsız olarak komplikasyon oranları şu şekildeydi: Öğürme refleksi varlığı (n=45; %30,4), minör kanama (n=30; %20,3), majör kanama (n=12; %20,3), kanülün yanlış yerleştirilmesi (n=9; %6,1) ve cilt altı amfizemi (n=9; %2). Hastaların 11'inde (%7,4) perkütan trakeostomi sonrası cerrahi trakeostomiye geçildi (Tablo 1).

Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları geleneksel ve ultrasonografi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Ultrasonografi grubunda işlem öncesi, işlem ortası ve işlem sonrası kalp hızları geleneksel gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Geleneksel grupta, işlem öncesi kalp hızı ile karşılaştırıldığında, işlem ortası ve işlem sonrası kalp hızlarında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). Ultrasonografi grubunda işlem öncesi kalp hızı ile karşılaştırıldığında işlem ortası kalp hızı açısından anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Ultrasonografi grubunda işlem öncesi kalp atım hızı işlem sonrasında anlamlı düzeyde azaldı (p<0,05). Geleneksel ve ultrasonografi grupları arasında işlem ortası ve işlem sonrası kalp hızı değişimlerinde anlamlı bir fark (p>0,05) bulunmadı (Tablo 2).

İşlem öncesi, işlem ortası ve işlem sonrası ortalama arteriyel basınçlar açısından, geleneksel ve ultrasonografi grupları arasında anlamlı bir fark (p>0,05) ortaya çıkmadı. Geleneksel grupta, işlem sırasında ve sonrasında ortalama işlem öncesi arteriyel basınçlardaki değişiklikler anlamlı değildi (p>0,05). Ultrasonografi grubunda işlem sırasında ve işlem sonrasında ortalama işlem öncesi arter basıncı anlamlı düzeyde azaldı (p<0,05). İşlem sırasında ortalama arter basıncı azaldı ve işlem sonrası arter basıncı ultrasonografi grubunda geleneksel gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,05) (Tablo 2).

**Tablo 1. Demografik, hemodinamik ve prosedüre özgü parametreler ile komplikasyon oranları**

		Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama±SS / n (%)
Yaş		18,0	90,0	61,0	56,6±20,3
Cinsiyet	Erkek				57 (38,5)
	Kadın				91 (61,5)
Geleneksel grup					74 (50,0)
Ultrason grubu					74 (50,0)
<b>Kalp hızı (atım/dakika)</b>					
İşlem öncesi		50,0	169,0	95,5	101,1±32,2
İşlem ortası		43,4	170,2	97,0	100,7±33,3
İşlem sonrası		42,7	172,9	94,2	99,1±32,1
<b>Ortalama arter basıncı (mmHg)</b>					
İşlem öncesi		50,0	100,0	72,5	74,4±14,0
İşlem ortası		47,5	108,6	73,6	72,9±14,3
İşlem sonrası		41,7	115,0	72,0	72,8±15,1
Propofol kullanımı		0,0	250,0	80,0	98,2±71,2
Opioid kullanımı		25,0	150,0	75,0	77,5±38,7
Toplam işlem süresi (dakika)		15,0	90,0	42,0	45,1±21,4
Nöromusküler bloke edici ajan kullanımı	(-)				116 (78,4)
	(+)				32 (21,6)
Majör kanama	(-)				136 (91,9)
	(+)				12 (8,1)
Minör kanama	(-)				118 (79,7)
	(+)				30 (20,3)
Öğürme refleksi varlığı	(-)				103 (69,6)
	(+)				45 (30,4)
Cilt altı amfizem varlığı	(-)				145 (98,0)
	(+)				3 (2,0)
Kanülün yanlış yerleştirilmesi	(-)				139 (93,9)
	(+)				9 (6,1)
Cerrahi trakeostomiye geçiş	(-)				137 (92,6)
	(+)				11 (7,4)

SS: Standart sapma

Kullanılan propofol ve opioid dozları ultrasonografi grubunda geleneksel gruba göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ) (Şekil 1). Nöromusküler bloke edici ajanların kullanım oranı ultrasonografi grubunda geleneksel gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 2, Şekil 2).

Majör kanama ve cilt altı amfizem, kanülün yanlış yerleştirilmesi ve cerrahi trakeostomiye geçiş gibi komplikasyonların insidans oranları, geleneksel ve ultrasonografi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (hepsi için  $p>0,05$ ; Şekil 3). Ultrasonografi grubunda minör kanama ve öğürme refleksi görülme oranları geleneksel gruba göre anlamlı derecede düşüktü (her ikisi için de  $p<0,05$ ) (Şekil 4). Ancak işlem süresi ultrasonografi grubunda

geleneksel gruba göre anlamlı derecede daha uzundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

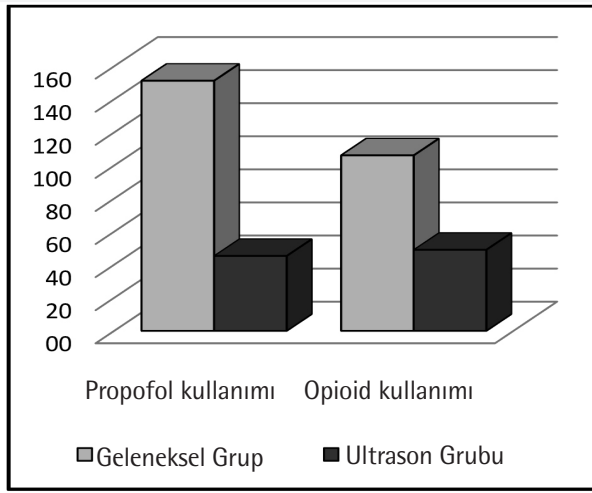
Bu çalışmanın amacı perkütan trakeostomide ultrasonografi rehberliğinde bölgesel anestezi tekniklerini kullanarak işlemi kolaylaştırmak ve etkili analjezi sağlamak ve işlem sırasında hemodinamik stabiliteyi sağlamak için ultrasonografinin önemli bir değerlendirme aracı olduğunu göstermektir. Perkütan trakeostomide boynun ve ponksiyon yerinin ultrasonografik muayenesi, vasküler yapıların ve tiroid bezinin delinmesi sonucu oluşan kanamalar gibi komplikasyonları ve kartilaj yapıların zarar görmesini önlemek için ponksiyon noktasının tam seviyesini bilmek açısından faydalıdır<sup>14-17</sup>.

**Tablo 2. Demografik, hemodinamik ve işleme özgü parametreler ile komplikasyon oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması**

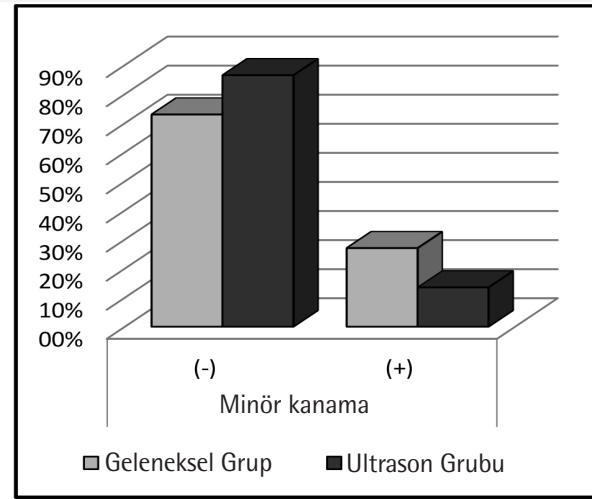
		Geleneksel grup			Ultrason grubu		
		Ortalama±SS / n (%)	Medyan	Ortalama±SS / n (%)	Medyan	p	
Yaş		53,6±21,2	54,0	59,6±19,1	62,5	0,091	<sup>m</sup>
Cinsiyet	Erkek	23 (31,0)		34 (45,9)		0,063	<sup>x²</sup>
	Kadın	51 (69,0)		40 (54,1)			
<b>Kalp hızı (atım/dakika)</b>							
İşlem öncesi		94,2±30,0	90,5	108,1±33,2	101,5	<b>0,011</b>	<sup>m</sup>
İşlem ortası		93,5±32,0	85,6	107,9±33,1	100,8	<b>0,008</b>	<sup>m</sup>
İşlem sonrası		93,4±31,1	92,2	104,8±32,2	98,5	<b>0,033</b>	<sup>m</sup>
<b>İşlem öncesine göre değişim</b>							
İşlem ortası		-0,68±8,98	-1,50	-0,14±3,27	0,00	0,268	<sup>m</sup>
Gruplar arası değişiklik p		0,296 <sup>w</sup>		0,821 <sup>w</sup>			
İşlem sonrası		-0,86±8,93	-2,00	-3,28±1,05	-3,00	0,154	<sup>m</sup>
Gruplar arası değişiklik p		0,347 <sup>w</sup>		<b>0,000<sup>w</sup></b>			
<b>Ortalama arter basıncı (mmHg)</b>							
İşlem öncesi		74,0±14,0	72,0	74,8±14,0	74,0	0,721	<sup>m</sup>
İşlem ortası		74,7±15,1	74,8	71,1±13,3	70,3	0,195	<sup>m</sup>
İşlem sonrası		75,0±16,2	75,2	70,7±13,7	69,8	0,116	<sup>m</sup>
<b>İşlem öncesine göre değişim</b>							
İşlem ortası		-0,68±8,98	-1,50	-0,14±3,27	0,00	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>
Gruplar arası değişiklik p		0,279 <sup>w</sup>		<b>0,000<sup>w</sup></b>			
İşlem sonrası		-0,86±8,93	-2,00	-3,28±1,05	-3,00	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>
Gruplar arası değişiklik p		0,594 <sup>w</sup>		<b>0,000<sup>w</sup></b>			
Propofol kullanımı		151,2±60,4	150,0	45,3±29,4	50,0	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>
Opiooid kullanımı		106,1±30,9	100,0	49,0±20,0	50,0	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>
Nöromusküler bloke edici ajan kullanımı	(-)	49 (66,2)		67 (90,5)		<b>0,000</b>	<sup>x²</sup>
	(+)	25 (33,8)		7 (9,5)			
Majör kanama	(-)	66 (89,2)		70 (94,6)		0,228	<sup>x²</sup>
	(+)	8 (10,8)		4 (5,4)			
Minör kanama	(-)	54 (73,0)		64 (86,5)		<b>0,041</b>	<sup>x²</sup>
	(+)	20 (27,0)		10 (13,5)			
Öğürme refleksi varlığı	(-)	35 (47,3)		68 (91,9)		<b>0,000</b>	<sup>x²</sup>
	(+)	39 (52,7)		6 (8,1)			
Cilt altı amfizem varlığı	(-)	72 (97,3)		73 (98,6)		1,000	<sup>x²</sup>
	(+)	2 (2,7)		1 (1,4)			
Kanülün yanlış yerleştirilmesi	(-)	69 (9,2)		70 (94,6)		0,731	<sup>x²</sup>
	(+)	5 (6,8)		4 (5,4)			
Cerrahi trakeostomiye geçiş	(-)	66 (89,2)		71 (95,9)		0,117	<sup>x²</sup>
	(+)	8 (10,8)		3 (4,1)			
Toplam işlem süresi (dakika)		30,6±9,4	30,0	59,7±20,1	63,0	<b>0,000</b>	<sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-Whitney U testi, <sup>x²</sup>Ki-kare testi (Fisher's exact testi).

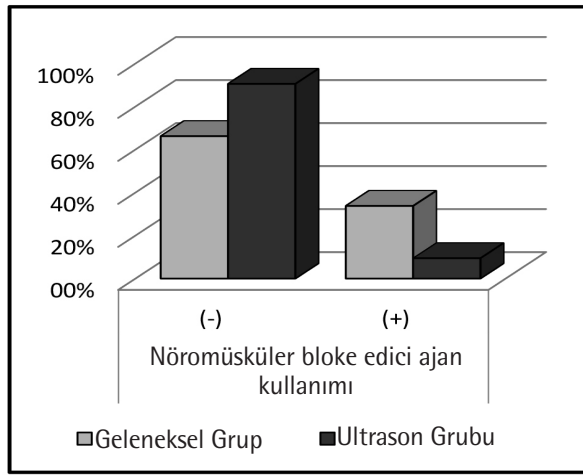
SS: Standart sapma



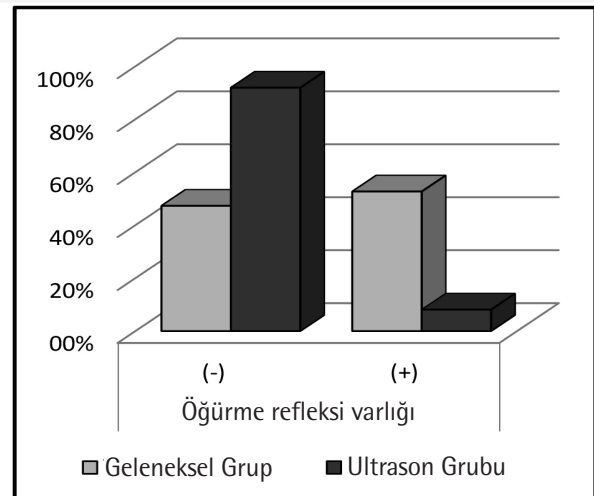
Şekil 1. Hastalarda propofol ve opioid kullanımı



Şekil 3. Hastalarda görülen minör kanama



Şekil 2. Hastalarda nöromüsküler bloke edici ajan kullanımı



Şekil 4. Hastalarda öğürme refleksi varlığı

Çeşitli çalışmalar boynun ön bölgesinin işlem öncesi ultrasonografik incelemesinin perkütan trakeostomiye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasını en aza indirdiğini doğruladığından<sup>17-20</sup>, ultrasonografi kullanımının etkisini rapor etmek için kliniğimizde elektif trakeostomi uygulanan hastaların özelliklerini retrospektif olarak taramayı amaçladık.

Perkütan trakeostomi için geleneksel anatomik işaretleme tekniği, krikotiroid membran, krikoid kıkırdak ve trakeal halkalar gibi altta yatan yapıların palpasyonuna dayanmaktadır<sup>2,21</sup>. Laringeal bölgedeki anatomik yapıların kör tespiti zor olabilir ve olumsuz sonuçlara yol açabilir. Trakeal tüpün birinci trakeal halkanın üzerine yerleştirilmesi geç subglottik stenoz riskini artırabilir. Sustić ve ark.<sup>22</sup> trakeal tüp kör olarak yerleştirildiğinde, ultrasonografi rehberliğinden farklı olarak,

ilk trakeal halkanın üzerine yanlış konumlandırılabilceğini bildirmişlerdir.

Perkütan trakeostomide analjeziyi sürdürmek için ultrasonografi rehberliğinde yüzeysel pleksus bloğunun translaringeal blokla birlikte yapılması önemlidir<sup>12,23</sup>. Ameliyathanede uygulanan ultrasonografi rehberliğinde bölgesel anestezi tekniklerinin avantajlarının da etkisiyle bu teknikler aynı zamanda yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda ağrı yönetimi için de kullanılmaktadır<sup>24</sup>. Opioid ve hipnotik kullanımına bağlı risklerden kaçınmak için yoğun bakımda ultrasonografi rehberliğinde bölgesel anestezi tekniklerini tercih etmekteyiz. Çalışmamızda trakeostomi işlemi için ihtiyaç duyulan propofol ve opioid dozları ultrasonografi grubunda daha düşüktü. Bunun translaringeal blok ile işlem öncesi yüzeysel SPB'nin

avantajı olduğunu düşünüyoruz. Aynı zamanda ağrıya verilen düşük hemodinamik yanıtla da ilişkilidir. Trakeostomi işlemi sırasında hastanın kesilere tepkisi arttıkça daha yüksek propofol ve opioid dozlarına ihtiyaç duyulur. Gruplar arasında işlem öncesi ve işlem sonrası kalp atım hızları ve ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında, ultrasonografi grubundaki hastalarda geleneksel gruba göre yalnızca azalma görüldü. Bunun uyguladığımız bölgesel anestezi tekniklerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Ultrasonografi rehberliğinde yapılan bloklar sayesinde ultrasonografi grubunda trakeostomi işlemine hemodinamik yanıtın oluşması önlenmiştir.

Translaringeal bloğun eklenmesi, farenks ve boğazı yabancı cisimlerden korumak için istemsiz bir savunma mekanizması olan öğürme refleksinin önlenmesinde de etkilidir<sup>12,25</sup>. Şahin ve ark.<sup>12</sup> ve Koshy ve Thankamony'nin<sup>23</sup> çalışmalarını takiben, yüzeysel SPB'ye translaringeal blok eklemenin avantajlarını deneyimledik ve buna bağlı olarak ultrasonografi grubundaki hastalarda öğürme refleksi görülme oranının daha düşük olduğu görüldü.

Ultrasonografi rehberliğinin işlem süresini kısalttığını bildiren Plata ve Gaszyński'nin<sup>17</sup> aksine, çalışmamızda işlem ultrasonografi grubunda, geleneksel gruba göre neredeyse iki kat daha uzun sürmüştür ( $p=0,000$ ). Bu sonucun en önemli nedeni, ultrasonografi grubunda ön boyun bölgesinin muayenesinin daha uzun süreye ihtiyaç duyması ve ardından ultrasonografi rehberliğinde yüzeysel SPB ve translaringeal blok yapılmasıydı.

Topcu ve ark.'nın<sup>26</sup> yoğun bakımda takip edilen 2,852 hastayı tarayarak 59 hastayı kapsayan retrospektif kohort çalışmasına göre, ultrasonografi rehberliğinde perkütan trakeostomi yapılması için gereken süre, Griggs perkütan trakeostomi için gereken süreden daha kısaydı. Buna karşılık, bizim çalışmamızda, yüzeysel SPB ve translaringeal blok ile birlikte ön boyun bölgesinin işlem öncesi değerlendirmesi için geçen süreyi de içeren, yalnızca ultrasonografi rehberliğinde perkütan trakeostomi için toplam süre gerekti. Hastaların tıbbi kayıtlarında, işlem öncesi değerlendirme ve ultrasonografi rehberliğinde işlem bölgesinin bloke edilmesi dışında trakeostomi işleminin zamanına dair tek başına bilgi bulunmaması çalışmamızın bir sınırlılığı olarak kabul edildi.

Minör ve majör kanama, pnömotoraks, trakeal ve özofagus yaralanmaları, paratrakeal yerleşim, hemodinamik instabilite, desatürasyon ve endotrakeal tüp balonunun yırtılması gibi birçok komplikasyon literatürde ani ve erken komplikasyon olarak rapor edilmiştir<sup>2,27,28</sup>. Rudas ve ark.<sup>27</sup> Geleneksel İşaretleme ve Ultrason Kılavuzlu Değerlendirme çalışmalarında iki grup arasında ortalama komplikasyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadıklarını, bir grupta trakeal ponksiyon bölgesine işaretleme tekniği kullanılarak

karar verildiğini, diğer grupta ise ultrasonografi rehberliğinin kullanıldığını rapor etmişlerdir. Hastaların tıbbi kayıtlarında ve hastane veri sisteminde belirtilen komplikasyonlara dayanarak, gruplar arasında yalnızca minör kanama insidans oranının anlamlı derecede farklı olduğunu bulduk. Majör kanama, cilt altı amfizem ve cerrahi trakeostomiye geçiş insidans oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Geleneksel anatomik işaretleme grubunda cerrahi trakeostomiye dönüş oranının anlamlı derecede yüksek olmasını bekliyorduk. Diğer komplikasyonların riskinin azaltılması açısından sonuçların geliştirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı küçük cerrahi müdahalelerde nöromusküler bloke edici ajanlara ihtiyaç duyulmaz. Ancak perkütan trakeostomi işleminde hastada öğürme refleksi görülüyorsa gereklidir, bu da öğürme refleksinin varlığı ile nöromusküler bloke edici ajanların kullanımı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösterir. Çalışmamızın sonuçları bu iddiayı doğrulamaktadır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli bu çalışmada, olgu sayımız literatürdeki benzer çalışmalara göre düşüktü. Geçmişten günümüze hastane bilgi sistemindeki kayıtlar çalışmamızın kısıtlayıcı adımlarından biri olmuştur. Daha iyi klinik veriler sağlamak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

Ultrasonografi rehberliğinde perkütan trakeostominin gerçekleştirilmesi geleneksel anatomik işaretleme perkütan trakeostomiye göre daha fazla zaman alsa da, işlemin çok daha güvenli olduğunu ve daha iyi klinik sonuçlar sağladığını söyleyebiliriz. Sonuçların daha doğru bir şekilde belgelenmesi için daha büyük hasta popülasyonları ile yapılan randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 2022.223.12.01, tarih: 27.12.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.B., Konsept: O.B., M.C.A., Dizayn: O.B., A.Ş., M.C.A., Veri Toplama veya İşleme: O.B., Analiz veya Yorumlama: A.Ş., M.C.A., Literatür Arama: A.Ş., Yazan: O.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.



**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Batuwitage B, Webber S, Glossop A. Percutaneous tracheostomy. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;14:268-72.
- Mehta C, Mehta Y. Percutaneous tracheostomy. *Ann Card Anaesth*. 2017;20:S19-25.
- Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*. 1985;87:715-9.
- Putensen C, Theuerkauf N, Guenther U, Vargan M, Pelosi P. Percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:544.
- Kim JS, Ko JS, Bang S, Kim H, Lee SY. Cervical plexus block. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71:274-88.
- Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, Liu YC, Lu CH, Wong CS, et al. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations. *World J Surg*. 2010;34:2338-43.
- Pandit JJ, Satya-Krishna R, Gratton P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *Br J Anaesth*. 2007;99:159-69.
- Baran O, Kır B, Ateş İ, Şahin A, Üztürk A. Combined supraclavicular and superficial cervical plexus block for clavicle surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73:67-70.
- Nakamura H, Ishitsuka S. Brachial plexus, superficial cervical plexus, and intercostobrachial nerve block under sedation in a morbidly obese patient undergoing proximal humerus fracture intramedullary nailing repair: A case report. *J Clin Anesth*. 2021;73:110326.
- Ciftci B, Develi T, Münevveroglu S, Ekinci M. Superficial cervical plexus block for orthognathic surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2021;68:428-9.
- Türkyılmaz N, Aksu C, Gürkan Y. Kulak cerrahisinde yüzeysel servikal pleksus bloğu: Olgu sunumu [Superficial cervical plexus block in ear surgery: A case report]. *Agri*. 2020;32:106-8.
- Şahin A, Baran O, Gültekin A, Şahin GG, Ersözlü T, Arar C. Can Ultrasound-Guided Regional Anesthesia Techniques For Tracheostomy Be An Alternative To General Anesthesia? *Surg Innov*. 2022;29:160-8.
- Hadzic, A: Hadzic's textbook of regional anesthesia and acute pain management, 2nd ed. McGraw-Hill Education: 2017.
- Sarıtaş, A, Zincircioğlu, Ç, Uzun Sarıtaş, P, Uzun, U, Köse, I, Şenoğlu, N. The efficacy of ultrasound to evaluate the neck structures before tracheostomy and to determine the methods of tracheostomy: Percutaneous or surgical? *Kocaeli Med J*. 2018;7:113-8.
- Rajajee V, Fletcher JJ, Rochlen LR, Jacobs TL. Real-time ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy: a feasibility study. *Crit Care*. 2011;15:R67.
- Guinot PG, Zogheib E, Petiot S, Marianne JP, Guerin AM, Monet P, et al. Ultrasound-guided percutaneous tracheostomy in critically ill obese patients. *Crit Care*. 2012;16:R40.
- Plata P, Gaszyński T. Ultrasound-guided percutaneous tracheostomy. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2019;51:126-32.
- Bonde J, Nørgaard N, Antonsen K, Faber T. Implementation of percutaneous dilation tracheostomy--value of preincisional ultrasonic examination? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:163-6.
- Sustić A, Zupan Z, Eskinja N, Dirlić A, Bajek G. Ultrasonographically guided percutaneous dilatational tracheostomy after anterior cervical spine fixation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:1078-80.
- Singh M, Chin KJ, Chan VW, Wong DT, Prasad GA, Yu E. Use of sonography for airway assessment: an observational study. *J Ultrasound Med*. 2010;29:79-85.
- Chung W, Kim BM, Park SI. Simply modified percutaneous tracheostomy using the Cook® Ciaglia Blue Rhino™: a case series. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69:301-4.
- Sustić A, Kovac D, Zgaljardić Z, Zupan Z, Krstulović B. Ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy: a safe method to avoid cranial misplacement of the tracheostomy tube. *Intensive Care Med*. 2000;26:1379-81.
- Koshy RC, Thankamony H. Superficial cervical plexus block for urgent tracheostomy. *Indian J Anaesth*. 2019;63:65-6.
- Capdevila M, Ramin S, Capdevila X. Regional anesthesia and analgesia after surgery in ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:430-9.
- Eachempati P, Kumbargere Nagraj S, Kiran Kumar Krishanappa S, George RP, Soe HHK, Karanth L. Management of gag reflex for patients undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019:CD011116.
- Topcu H, Özçiftçi S, Şahiner Y. Comparative effectiveness of real-time ultrasound-guided tracheostomy and anatomic landmark percutaneous dilatational tracheostomy: a retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:7883-91.
- Rudas M, Seppelt I, Herkes R, Hislop R, Rajbhandari D, Weisbrodt L. Traditional landmark versus ultrasound guided tracheal puncture during percutaneous dilatational tracheostomy in adult intensive care patients: a randomised controlled trial. *Crit Care*. 2014;18:514.
- Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care*. 2014;59:895-915.



# Galangin AML-12 Hücrelerini Daktinomisine Bağlı Gelişen Hepatotoksisiteye Karşı Korur

## Galangin Protects AML-12 Cells Against Dactinomycin Induced Hepatotoxicity

Melek AKINCI<sup>1</sup>, Çağatay OLTULU<sup>2</sup>, Elvan BAKAR<sup>3</sup>, Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Edirne; Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı galangin (Gal) daktinomisin kaynaklı hepatotoksisite üzerindeki etkilerini *in vitro* olarak incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** AML-12 hücre hattı, kontrol, Gal, daktinomisin ve Gal+daktinomisin olmak üzere 4 gruba ayrıldı. IC50 dozu tiazolil mavı tetrazolyum bromid yöntemi ile belirlendi. Glutatyon (GSH), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, kaspaz-3 (Cas-3), Cas-9, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (Apaf-1), Bcl-2, Bax, p53, apoptoz bağlayıcı protein inhibitörü (smac/DIABLO), topoizomeraz (Top) I ve Top II gen ekspresyonları kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu analizi ile incelendi.

**Bulgular:** Daktinomisin, oksidatif etkilere yanıt olarak SOD, katalaz ve GSH ekspresyonunu artırdı. Gal+daktinomisin grubunda Gal uygulaması, antiapoptotik etkilerle Apaf-1 ekspresyonunu azaltırken, Bcl-2 ekspresyonunu artırdı. Daktinomisin grubunda DNA hasarına karşı savunma mekanizması nedeniyle p53 seviyeleri arttı. Gal, hasarlı yapıları kaldırmak amacıyla smac/DIABLO ekspresyonunu artırdı. Gruplardaki Bcl-2 ve smac/DIABLO ekspresyon seviyeleri ters orantılı idi. Gal+daktinomisin grubunda Top II ekspresyon düzeyi, daktinomisin grubuna göre daha düşük bulundu. Bu durum, çift sarmal DNA hasarının Gal tarafından azaltıldığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Daktinomisin, galangin, AML-12 hücre hattı, hepatotoksisite, oksidatif stres, apoptoz

### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to evaluate the effects of galangin (Gal) on dactinomycin induced hepatotoxicity *in vitro*.

**Materials and Methods:** AML-12 cell line was divided into 4 groups as the control, Gal, dactinomycin, and Gal+dactinomycin groups. IC50 dose was determined by the thiazolyl blue tetrazolium bromide test. Gene expressions of glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase, caspase 3 (Cas-3), Cas-9, apoptotic protease activating factor-1 (Apaf-1), B cell CLL/lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), tumor protein p53 (p53), second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis-binding protein (smac/DIABLO), topoisomerase (Top) I, and Top II were determined with quantitative real-time polymerase chain reaction analysis.

**Results:** Dactinomycin elevated the expression of SOD, catalase, and GSH in response to oxidative effects. In the Gal+dactinomycin group, Gal administration reduced Apaf-1 expression and increased Bcl-2 expression with antiapoptotic effects. In the dactinomycin group, p53 levels increased due to the defense mechanism against DNA damage. Gal increased smac/DIABLO expression to remove damaged structures. Bcl-2 and smac/DIABLO expression levels in the groups were inversely proportional. In the Gal+dactinomycin group, Top II expression level was lower than in the dactinomycin group. This result indicated that double strand of DNA damage was diminished by Gal.

**Conclusion:** Gal protected against the hepatotoxicity due to dactinomycin with antioxidant and antiapoptotic effects. Further experimental studies are needed to establish the use of Gal in liver damage.

**Keywords:** Dactinomycin, galangin, AML-12 cell line, hepatotoxicity, oxidative stress, apoptosis

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Melek AKINCI, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Tel.:** +90 505 896 45 58 **E-posta:** melektamer@trakya.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3879-4232

**Geliş tarihi/Received:** 11.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 20.06.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

## GİRİŞ

Daktinomisin, *Streptomyces parvulus*'tan türetilen, anti-kanser aktivitesine sahip polipeptit yapısı olan sitotoksik bir ilaçtır. Daktinomisin çocuklarda Wilms tümörünü tedavi etmek için kullanılır<sup>1</sup>. Daktinomisin yaygın yan etkileri arasında miyelosüpresyon, mukozit ve hepatotoksisite vardır<sup>1,2</sup>. Daktinomisin radyasyon tedavisiyle birleştirildiğinde hepatotoksisite riski artar<sup>3</sup>. Daktinomisin tedavisi alan bireylerin serumunda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin yüksek olduğu belirlendi. Daktinomisin tedavisinde hepatotoksisite riski özellikle küçük çocuklarda daha yüksektir<sup>4,5</sup>. Hepatik venlerin obliterasyonu, ciddi hepatik obstrüksiyon, portal hipertansiyon ve hepatosit yıkımı daktinomisinin karaciğer hasarına yol açan zararlı etkileri arasındadır<sup>6</sup>.

Antikanser ilaçlarının karaciğer üzerindeki birçok olumsuz etkisini önlemek ve oluşmuşsa hepatotoksisiteyi tedavi etmek için fitoterapinin yararlı bir strateji olduğu düşünülmektedir. Bitkiler hepatotoksisiteyi çeşitli mekanizmalarla iyileştirir. Hepatoprotektif etkiler flavonoidler, monoterenler ve fenoller dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasallarda bulunabilir. Bal ve *Alpinia officinarum*'da galangin (Gal) adı verilen biyoaktif bir flavonoid bulunur. Gal'in kemirgenlerde yan etkileri olmaksızın iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Gal'in birçok deneysel hayvan çalışmasında antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Ek olarak Gal, oksidatif stresi azaltarak ve hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe ederek karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) kaynaklı hepatotoksisite ve fibrozise karşı koruma sağlamıştır. Gal'in ayrıca iskemi-reperfüzyon (I/R) kaynaklı karaciğer hasarı olan sıçanlarda antioksidan savunma mekanizmalarını modüle ederek apoptozu iyileştirdiği de bulunmuştur. Gal'in diyabetik sıçanlarda oksidatif stresi azalttığı ve mitokondriyal aktiviteyi sürdürdüğü, böylece karaciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir<sup>8</sup>.

Gal'in bazı farmakolojik etkileri araştırılmış olmasına rağmen, AML-12 hücre hattında daktinomisin kaynaklı karaciğer hasarını önleme yeteneği üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda Gal'in daktinomisin hepatotoksisitesini önleme potansiyelini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Gruplar

Çalışmamız kontrol, Gal, daktinomisin ve Gal+daktinomisin olmak üzere 4 grup halinde planlandı.

### Kimyasallar

Gal ve daktinomisin çözeltileri %0,01 DMSO içeren sulu çözelti içerisinde hazırlandı ve Gal+daktinomisin karışımı 1:1 oranında hazırlandı.

### Hücre Kültürü

AML-12 hücreleri (ATCC®, CRL-2254 TM), Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), %5 fetal sıgır serumu, 100 IU/mL penisilin, 10 mg/mL streptomisin ve %1 L-glutamin ile desteklenen Ham's F-12 büyüme ortamında çoğaltıldı. 37 °C'de %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatöre yerleştirildiler. Çalışmamız 5. pasajda başlayıp 12. pasajda sona erdi.

### Hücre Hatlarına Uygulanacak Madde Konsantrasyonlarının Tiazolil Mavi Tetrazolyum Bromür Yöntemiyle Belirlenmesi

Araştırmada kullanılacak tüm grupların IC<sub>50</sub> değerlerini hesaplamak için her kuyucuğa 1x10<sup>5</sup> hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu plaklara 180 µL hücre kültür medyumuna inokule edildi. 24 saatlik inkübasyonun ardından kontrol grubu dışındaki ilgili gruplara maddeler uygulanmış olup dozları Şekil 1'de gösterilmiştir (20 µL hacimde). Daha sonra tüm gruplar 24 saat süreyle inkübatörde (37 °C, %5 CO<sub>2</sub>) bırakıldı. Kontrol grubuna %0,01 DMSO içeren sulu bir çözelti uygulandı. Her kuyucuğa MTT çözeltisi (20 µL, 5 mg/mL) eklendi. 3 saat sonra formazan kristallerini çözmek için DMSO (200 µL) ilave edildi. Absorbsiyon değeri, 492 nm'de (Thermo Scientific Multiskan Go) bir mikropilaka tarayıcı kullanılarak ölçüldü. Kontrol grubunun %100 canlı olduğu kabul edildi ve IC<sub>50</sub> dozu probit analizi ile hesaplandı. MTT testi tüm gruplarda dört tekrarlı olarak yapıldı.

### RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

AML-12 hücreleri, her kuyucukta 3x10<sup>6</sup> hücre olacak şekilde kültür plakalarına 3 kez inoküle edildi. Yirmi dört saat sonra AML-12 hücresi IC<sub>50</sub> dozunda kimyasallar uygulandı. Üreticinin talimatlarına göre elde edilen hücrelerden RNA izole edildi (PureLink RNA Mini Kit). Elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflık değerleri nanodrop (NaNoQ OPTIZEN) ile belirlendi. Üreticinin talimatlarına göre RNA örneklerinden (yüksek kapasiteli cDNA ters transkripsiyon kiti) cDNA sentezi gerçekleştirildi.

### Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi

Süperoksid dismutaz (SOD), CAT, glutatyon (GSH) ile ilişkili hücrelerin gen ekspresyonu ile kaspaz-3 (Cas-3), Cas-9, Apaf-1, Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bax), B hücresi CLL/lenfoma-2 (Bcl-2), tümör proteini p53 (p53), smac/DIABLO, Top I, Top II ile ilişkili gen ekspresyonunun kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) analizi için Quant Studio 6 Flex device of SYBR Select Master Mix kullanıldı.

PCR koşulları şu şekilde belirlendi: 1 döngü 50 °C'de 2 dakika, 95 °C'de 10 dakika, ardından denatürasyon için 50 döngü 95 °C'de 15 saniye, tavlama ve uzatma için 60 °C'de 1 saniyeydi.

MRNA ekspresyon seviyelerinin analizi için karşılaştırmalı eşik döngüsü (2- $\Delta\Delta Ct$ ) yöntemi (Kullanıcı Bülteni 2, Applied Biosystems) uygulandı. GSH gen dizilimlerinin bir kopyasını elde etmek için Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nden "Nükleotid" seçildi. Daha sonra arama kutusuna ilgili organizma/gen adı girilerek FASTA belirlendi ve ilgili genler tasarlandı. Gen ekspresyonundaki rölatif kat değişiklikleri, deney grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla hesaplandı ve  $\beta$ -aktin mRNA ekspresyonuna göre normalize edildi (Tablo 1).

## İstatistiksel Analiz

MTT testi ile elde edilen hücre canlılık yüzde verilerine probit analizi uygulanarak  $IC_{50}$  değeri hesaplandı. Gen ekspresyonlarının rölatif kat değişim değerlerine one-way ANOVA testi ve post-hoc Tukey uygulandı.  $P<0,05$ 'teki değerler anlamlı kabul edildi. Probit analizi ve ANOVA testi Statistical Package for the Social Sciences 20 yazılımı (IBM) ile yapıldı.

## BULGULAR

Gal, daktinomisin ve Gal+daktinomisinin AML-12 hücre hatlarının canlılığı üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla 24

saat boyunca MTT analizleri yapıldı. MTT tahlili sonuçları Gal, daktinomisin ve Gal+daktinomisinin AML-12 hücre hattında doza bağlı olarak hücre canlılığını azalttığını ortaya koydu (Şekil 1).  $IC_{50}$  dozları Gal'de 30,354  $\mu M$ , daktinomisin'de 2,853  $\mu M$  ve Gal+daktinomisinde 3,262  $\mu M$  olarak belirlendi.

SOD mRNA ekspresyon düzeyleri daktinomisin (281,43 kat) ve Gal+daktinomisin (15,04 kat) gruplarında kontrol grubuna göre arttı ( $p<0,05$ ). Gal grubuna göre daktinomisin grubunda SOD mRNA ekspresyon düzeyleri (33,62 kat) yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 2A).

Daktinomisin grubu, kontrol (58,86 kat) ve Gal gruplarına (5,98 kat) yanıt olarak CAT mRNA ekspresyonunda artış gösterdi ( $p<0,05$ ) (Şekil 2B).

Gal (20,88 kat), daktinomisin (75 kat) ve Gal+daktinomisin (76,92 kat) gruplarının tümü, kontrollere kıyasla GSH mRNA ekspresyonunda artış gösterdi ( $p<0,05$ ). Gal grubuyla karşılaştırıldığında daktinomisin (3,61 kat) ve Gal+daktinomisin (3,7 kat) gruplarında GSH mRNA ekspresyon seviyeleri arttı ( $p<0,05$ ) (Şekil 2C).

Kontrol grubuna göre, Cas-3 mRNA ekspresyonu Gal (6,89 kat) ve Gal+daktinomisin (5,68 kat) gruplarında yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Gal grubuyla karşılaştırıldığında Daktinomisin grubu (4,82 kat) Cas-3 mRNA ifadesinde azalma gösterdi ( $p<0,05$ ) (Şekil 2D).

Gal (12,12 kat) ve Gal+daktinomisin (4,25 kat) gruplarında Cas-9 mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Diğer yandan Daktinomisin (8,78 kat) ve Gal+daktinomisin (2,85 kat) gruplarında Cas-9 mRNA ekspresyonu Gal grubuna göre düşüktü ( $p<0,05$ ) (Şekil 2E).

Kontrol ve Gal grupları ile karşılaştırıldığında, apaf-1 mRNA ekspresyonu Daktinomisin (30,34 kat ve 14,81 kat) ve Gal+daktinomisin (62,61 kat ve 10,26 kat) gruplarında daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 2F).

Bax mRNA ekspresyonu Gal (11,90 kat), daktinomisin (12,19 kat) ve Gal+daktinomisin (14,04 kat) gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 3A).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Bcl-2 mRNA ekspresyonu Gal+daktinomisin grubunda artarken (2,43 kat), Gal grubunda ise (0,45 kat) düştü ( $p<0,05$ ). Gal grubuyla karşılaştırıldığında ise Bcl-2 mRNA ekspresyonu daktinomisin (2,11 kat) ve Gal+daktinomisin (5,4 kat) gruplarında daha yüksekti (Şekil 3B).

p53 mRNA ekspresyonu tüm gruplarda kontrol grubuna göre arttı (Gal grubu için 54,55 kat, daktinomisin grubu için 201,59 kat, Gal+daktinomisin grubu için 11,99 kat) ( $p<0,05$ ). p53 mRNA ekspresyonu, Gal grubuna kıyasla, daktinomisin

**Tablo 1. qRT-PCR analizi için değerlendirilen genlerin primer dizilimleri**

Gen	Primer dizilimler (ileri/geri)
SOD	F: AGCTGCACCACAGCAAGCAC <sup>8</sup> R: TCCACCACCCTTAGGGCTCA
CAT	F: TCCGGGATCTTTTAAACGCCATTG <sup>9</sup> R: TCGAGCACGGTAGGGACAGTTCC
GSH	F: ACTTGGCACTCTCTCTCTGA R: AGGCACTAGAACCTGCTGGA
Cas-3	F: GGTATTGAGACAGACAGTGG <sup>10</sup> R: CATGGGATCTGTTCTTTGTC
Cas-9	F: GAGTCAGGCTCTCCTTTG <sup>10</sup> R: CCTCAAACCTCAAGAGCAC
Apaf-1	F: GATATGGAATGTCTCAGATGGCC <sup>11</sup> R: GGTCTGTGAGGACTCCCCA
Bax	F: TTCATCCAGGATCGAGCAGA <sup>10</sup> R: GCAAAGTAGAAGGCAACG
Bcl-2	F: ATGTGTGTGGAGAGCGTCAA <sup>10</sup> R: ACAGTCCACAAAGGCATCC
p53	F: CACGAGCGTCTCAGATAGC <sup>10</sup> R: ACAGGCACAAACAGCACAAA
Smac/DIABLO	F: CTCTGTGGCTGAGGGTTGAT <sup>12</sup> R: TTGTAGATGATGCCACAGG
Top I	F: TCATACTGAACCCAGCTCC <sup>10</sup> R: GTCCTGCAAGTCTGTGTTCA
Top II	F: CTTCTCTGATATGGACAAACATAAGATTCC <sup>10</sup> R: GGACTGTGGACAACAGGACAATAC

SOD: Süperoksid dismutaz, Cas: Kaspaz, GSH: Glutasyon, qRT-PCR: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

grubunda artarken (3,64 kat) ve Gal+daktinomisin grubunda (4,72 kat) azaldı ( $p<0,05$ ) (Şekil 3C).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda Smac/DIABLO mRNA ekspresyonu arttı (Gal grubu için 105,12 kat, daktinomisin grubu için 59,75 kat, Gal+daktinomisin grubu için 56,55 kat) ( $p<0,05$ ). Gal grubuyla karşılaştırıldığında ise, daktinomisin (1,76 kat) ve Gal+daktinomisin (2,26 kat) gruplarında Smac/DIABLO mRNA ekspresyonu azaldı ( $p<0,05$ ) (Şekil 3D).

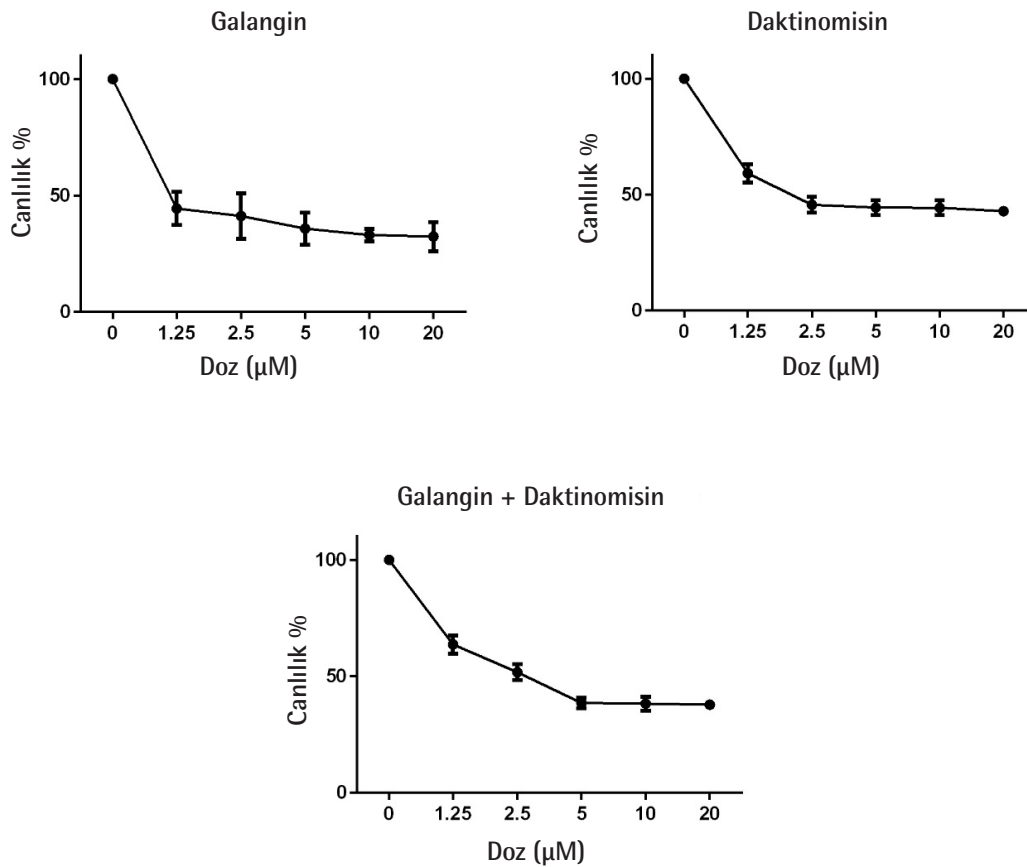
Kontrol grubu ve Gal grubuyla karşılaştırıldığında, top 1 mRNA ekspresyonunun Daktinomisin (3,13 kat ve 3,52 kat) ve Gal+daktinomisin gruplarında (6,83 kat ve 7,67 kat) daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 3E).

Top II mRNA ekspresyonu daktinomisin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (1,58 kat) ( $p<0,05$ ). Top II mRNA ekspresyonu, Gal grubuna kıyasla ( $p<0,05$ ) (Şekil 3F) daktinomisin grubunda (1,98 kat) artış gösterdi.

## TARTIŞMA

Daktinomisin karaciğer hasarına yol açabilecek ciddi toksik etkilere sahiptir. Doza, kombinasyon tedavisine ve hastayla ilgili koşullara bağlı olarak daktinomisin serum AST ve ALT düzeylerini yükseltir. Bu klinik durum karaciğer hasarına kadar ilerleyebilir<sup>13</sup>. En önemli ve doğal flavonoidlerden biri polifenolik molekül Gal'dir<sup>14</sup>. Gal'in kanser tedavisindeki yararlı etkilerinin yanı sıra kemoterapi ve radyoterapiye karşı antijenotoksik olduğu da gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Çalışmamız Gal'in daktinomisin kaynaklı hasara karşı hepatoprotektif etkiler sağladığını *in vitro* göstermiştir.

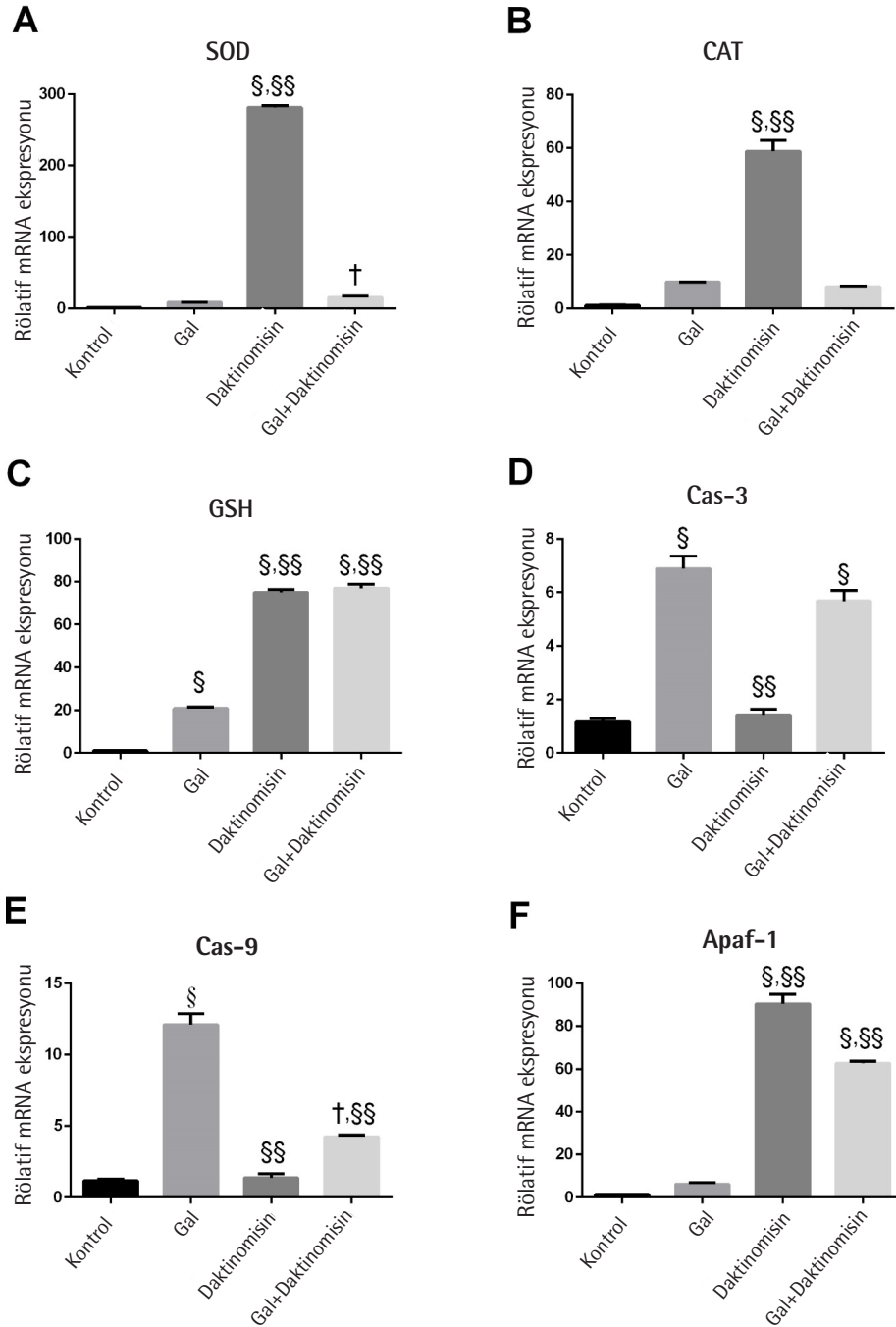
Hücrelerde bulunan antioksidan enzimler arasında SOD ve CAT bulunmaktadır. SOD, süperoksit anyonunu  $H_2O_2$ 'ye dönüştürür ve bu daha sonra CAT tarafından  $H_2O$ 'ya indirgenir. Ayrıca antioksidan bileşik GSH serbest radikallerle reaksiyona girerek oksitlenmiş GSH üretir. Önceki çalışmalara göre Gal'in antioksidan aktivitesi vardır<sup>16</sup>. Destekleyici olarak, çalışmamızda Gal uygulamasının antioksidan enzimler SOD ve CAT mRNA ekspresyonunu artırdığını görüldü. Ayrıca GSH mRNA



**Şekil 1.** Her tedavi grubunun MTT tahlil sonuçları. Dikey çubuklar standart sapmayı temsil etmektedir ( $n=4$ , ortalama $\pm$ standart sapma) (canlılık %'si=Örneklem absorbans ortalaması / kontrol absorbans ortalaması  $\times$  100)

ekspresyonunu artırmıştır. Sonuçlarımıza göre daktinomisin SOD, CAT ve GSH mRNA ekspresyonlarını da artırdı. Hücrenin antioksidan aktiviteyi artırabilmesi nedeniyle bu durum daktinomisin oksidan etkilerine verilen cevaba bağlı olabilir.

Gal'in koruyucu etkilerinden dolayı Gal+daktinomisin grubunda SOD ve CAT mRNA ekspresyonları daktinomisin grubuna göre daha düşüktü.



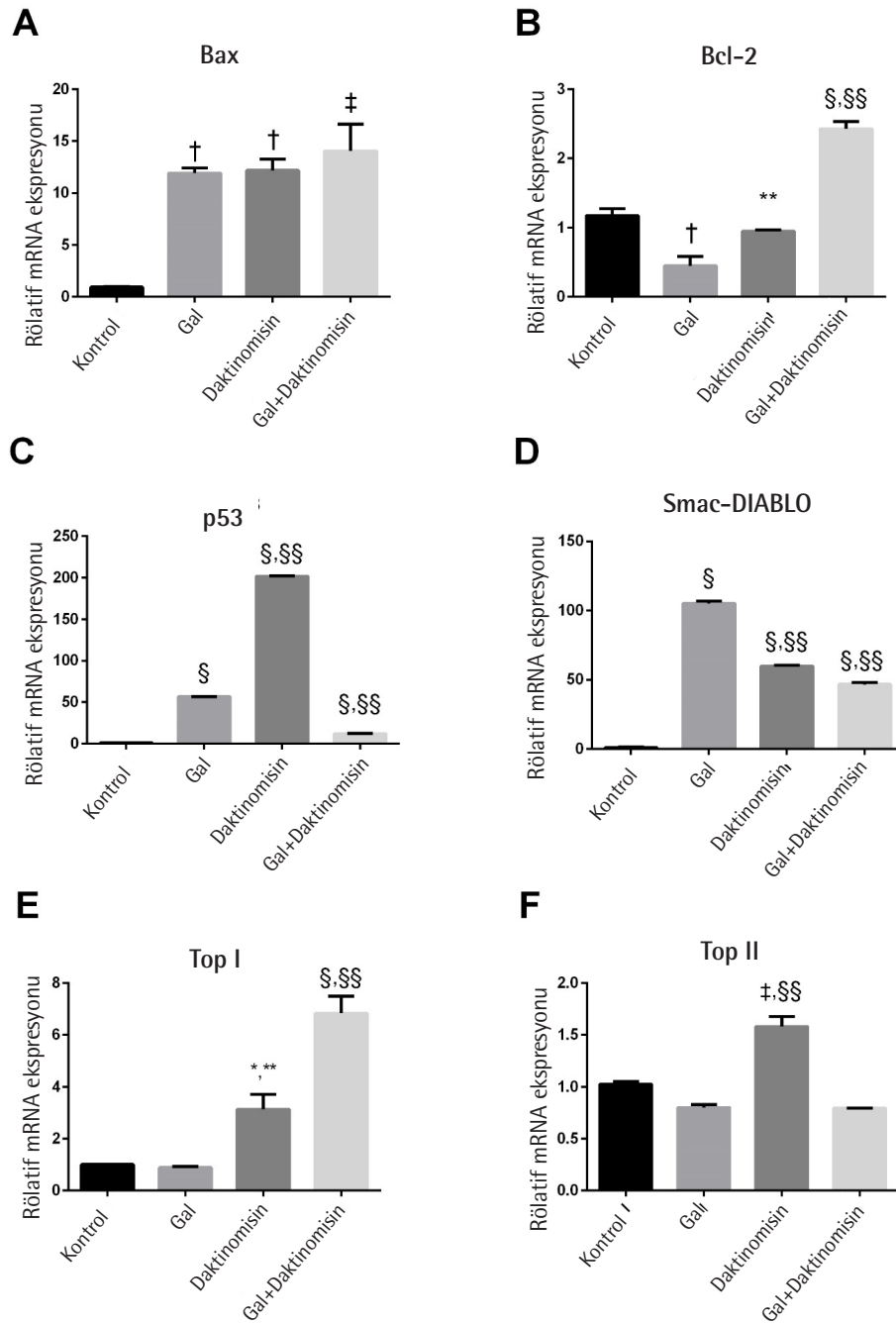
**Şekil 2.** SOD (A), CAT (B), GSH (C), Cas-3 (D), Cas-9 (E), ve Apaf-1 (F) rölatif mRNA ekspresyonu

\*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,  $p < 0,05$ , <sup>†</sup> $p < 0,01$ , <sup>‡</sup> $p < 0,001$ , <sup>§</sup> $p < 0,0001$ , \*\*Gal grubuyla kıyaslandığında  $p < 0,05$ , <sup>††</sup> $p < 0,01$ , <sup>†††</sup> $p < 0,001$ , <sup>§§</sup> $p < 0,0001$

SOD: Süperoksit dismutaz, Cas: Kaspaz, GSH: Glutatyon

Apoptoz, canlı organizmalarda dengeyi koruyan kontrollü hücre ölümü için kullanılan terimdir. Apoptoz çeşitli hastalıkların ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Daktinomisin birçok dokuda apoptozu tetiklemektedir ve bu da kemoterapide olumlu etkilere sahiptir. Bununla birlikte apoptoz, karaciğer hasarı

gibi olumsuz etkilerde de rol oynayabilir. Hücrelerdeki apoptoz sırasında mitokondri, Apaf-1 ve ATP ile bir kompleks oluşturan sitokrom-c'yi serbest bırakır. Böylece sitozolde inhibitör Cas ve Cas-9'u aktive eden bir apoptozom kompleksi üretilir. Ayrıca Cas-9, efektör Cas olan Cas-3'ü aktive eder. Sonuçlarımıza göre



**Şekil 3.** Bax (A), Bcl-2 (B), p53 (C), smac/DIABLO (D), Top I (E) ve Top II (F) rölatif mRNA ekspresyonu

\*Kontrol grubuyla kıyaslandığında,  $p < 0,05$ , † $p < 0,01$ , ‡ $p < 0,001$ , § $p < 0,0001$ , \*\*Gal grubuyla kıyaslandığında,  $p < 0,05$ , †† $p < 0,01$ , ††† $p < 0,001$ , §§ $p < 0,0001$

Gal: Galangin

daktinomisin grubunda Apaf-1 mRNA ekspresyon düzeyleri anlamlı düzeyde arttı; ancak Cas-3 ve Cas-9'un ekspresyon seviyeleri yükselmedi. Bu durum karaciğer hasarına bağlı apoptoz yolunun Cas-9 ve Cas-3'ye kadar ilerlemediğini göstermektedir<sup>17</sup>.

Bax proapoptotik etki sağlayan bir proteindir. Çalışmamızda Gal ve daktinomisin, kontrol grubuna göre Bax gen ekspresyonunu artırdı ve apoptozu indükledi. Benzer şekilde Zhang ve ark.<sup>18</sup>, Gal'in Bax düzeylerinde yükselme yoluyla apoptozu tetiklediğini göstermişlerdir. Bcl-2 antiapoptotik proteinlerden biridir. Sonuçlarımıza göre Gal+daktinomisin grubunda Bcl-2 ekspresyon düzeyleri daktinomisin grubuna göre daha yüksekti, bu da Gal'in antiapoptotik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. P53 DNA onarımını sağlayan bir proteindir. Daktinomisin grubunda DNA hasarına karşı savunma mekanizması nedeniyle p53 düzeyleri yüksekti. Ayrıca p53'ün Apaf-1 düzeylerini artırarak hücreleri apoptozu duyarlı hale getirebildiği bilinmektedir. Sonuçlarımıza göre daktinomisin grubunda hem p53 hem de Apaf-1 düzeylerinin arttığı görüldü<sup>19</sup>. Ayrıca Gal, p53 seviyelerini yükseltti. Literatüre göre Gal, hücre otofajisini tetikleyen ve hücre metabolik stresi azaltan p53 düzeylerini artırmaktadır<sup>20</sup>.

Apoptoz sırasında mitokondri, Cas'lardaki IAP inhibisyonunun azalmasına bağlı olarak apoptozu şiddetlendiren smac/DIABLO'yu serbest bırakır<sup>21</sup>. Çalışmamızda Gal uygulamasıyla artan smac/DIABLO ekspresyonunun hasarlı yapıların ortadan kaldırılmasını sağladığı görüldü. smac/DIABLO salınımı Bcl-2 tarafından zayıflatılmaktadır<sup>22</sup>. Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları gruplarda Bcl-2 ve smac/DIABLO transkript düzeylerinin ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada fenolik bir bileşik olan ellagik asit ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ellagik asidin smac/DIABLO ekspresyonunu doza bağlı bir şekilde yükselterek anti-kanser aktivitesi sağladığı gösterilmiştir<sup>23</sup>.

DNA-topoizomerazlar, DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve kromozomal segregasyon dahil olmak üzere, DNA yapısını ve metabolizmasını düzenlemek için gerekli enzimlerdir. Top I enzimleri tipik olarak DNA çift sarmalının tek zincirini kıran monomerlerdir. Diğer yandan, iki veya daha fazla alt birime sahip Top II enzimleri, DNA'nın çift sarmalının her iki zincirini de kırma kapasitesine sahiptir<sup>24</sup>. Pek çok hastalık, oksidatif stres ve inflamasyon gibi çeşitli durumlarda topoizomeraz düzeylerinde artış görülebilmektedir<sup>25</sup>. Sonuçlarımıza göre Gal daktinomisin ile birlikte uygulandığında Top II düzeyi daktinomisin grubuna göre azalmıştı. Bu sonuç, çift sarmallı DNA hasarının Gal tarafından azaldığını göstermiştir. Ancak Gal+daktinomisin grubunda Top I düzeyinin arttığı tespit edildiğinden, daktinomisin ile birlikte uygulanan Gal miktarı tek zincir DNA hasarını onarmaya yetmemiştir.

## SONUÇ

Çalışmamız Gal'in, oksidatif stresi, apoptotik yollardaki anormallikleri ve karaciğer dokusundaki çift sarmallı DNA hasarını hafifleterek daktinomisine bağlı hepatotoksisteye karşı koruma sağlayabildiğini gösterdi. Gal'in hepatotoksisteye tedavisinde kullanılabilmesi için daha ileri deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı ve Hasta Onayı:** Çalışmamız hücre kültürü çalışması olduğu için Etik Kurul Formu ve Hasta Onam Formu gerekli değildir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: M.A., Ç.O., E.B., Dizayn: M.A., Ç.O., E.B., Veri Toplama veya İşleme: M.A., Ç.O., E.B., Analiz veya Yorumlama: M.A., Ç.O., E.B., Z.A.Ç.Y., Literatür Arama: M.A., E.B., Z.A.Ç.Y., Yazan: M.A., Z.A.Ç.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komitesi tarafından 2018/274 hibe numarasıyla finanse edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Temel MK. Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2015;30:96-108.
2. Baskin Y, Amirfallah A, Calibasi G, Olgun N. Hepatopathy-Thrombocytopenia Syndrome During Actinomycin D Treatment May Be Related to MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphisms. *Am J Ther*. 2016;23:e594-6.
3. Farruggia P, Macaluso A, Tropia S, Di Marco F, Russo D, Grigoli A, et al. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome (HTS) after actinomycin-D therapy: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:237-43.
4. Raine J, Bowman A, Wallendszus K, Pritchard J. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome--a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor: a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1991;9:268-73.
5. Barnett KT, Malafa MP. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30:147-60.
6. Sandrasegaran K, Alazmi WM, Tann M, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA. Chemotherapy-induced sclerosing cholangitis. *Clin Radiol*. 2006;61:670-8.
7. Abbaszadeh H, Keikhaei B, Mottaghi S. A review of molecular mechanisms involved in anticancer and antiangiogenic effects of natural polyphenolic compounds. *Phytother Res*. 2019;33:2002-14.
8. Aladaileh SH, Abukhalil MH, Saghir SAM, Hanieh H, Alfwuaires MA, Almainan AA, et al. Galangin Activates Nrf2 Signaling and Attenuates Oxidative Damage, Inflammation, and Apoptosis in a Rat Model of Cyclophosphamide-Induced Hepatotoxicity. *Biomolecules*. 2019;9:346.
9. Dkhil MA, Moneim AE, Al-Quraishy S. Indigofera oblongifolia Ameliorates Lead Acetate-Induced Testicular Oxidative Damage and Apoptosis in a Rat Model. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173:354-61.



10. Oltulu C, Akıncı M, Elvan B. Antitumor Activity of Etoposide, Puerarin, Galangin and Their Combinations in Neuroblastoma Cells, *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*. 2022;5:407-23.
11. Yakovlev AG, Ota K, Wang G, Movsesyan V, Bao WL, Yoshihara K, et al. Differential expression of apoptotic protease-activating factor-1 and caspase-3 genes and susceptibility to apoptosis during brain development and after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2001;21:7439-46.
12. Tokatlı C, Doğanlar O, Doğalar ZB. Meriç Delta Balıklarında Çevre Kirliliğinin Genotoksik Etkileri: Antioksidan Savunma, Isı Şok Protein Sinyali ve DNA Hasar-Onarım Mekanizmaları. *Journal of Limnology and Freshwater Fisheries Research*. 2020;6:14-24.
13. Dactinomycin. NCBI Bookshelf. 2017. (Accessed 10 April 2023).
14. Fang D, Xiong Z, Xu J, Yin J, Luo R. Chemopreventive mechanisms of galangin against hepatocellular carcinoma: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2054-61.
15. Rampogu S, Gajula RG, Lee KW. A comprehensive review on chemotherapeutic potential of galangin. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111808.
16. Bacanlı M, Başaran AA, Başaran N. The antioxidant, cytotoxic, and antigenotoxic effects of galangin, puerarin, and ursolic acid in mammalian cells. *Drug Chem Toxicol*. 2017;40:256-62.
17. Ali N, Rashid S, Nafees S, Hasan SK, Sultana S. Beneficial effects of Chrysin against Methotrexate-induced hepatotoxicity via attenuation of oxidative stress and apoptosis. *Mol Cell Biochem*. 2014;385:215-23.
18. Zhang HT, Luo H, Wu J, Lan LB, Fan DH, Zhu KD, et al. Galangin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the mitochondrial pathway. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3377-84.
19. Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*. 2017;135:111-25.
20. Wen M, Wu J, Luo H, Zhang H. Galangin induces autophagy through upregulation of p53 in HepG2 cells. *Pharmacology*. 2012;89:247-55.
21. Roberts DL, Merrison W, MacFarlane M, Cohen GM. The inhibitor of apoptosis protein-binding domain of Smac is not essential for its proapoptotic activity. *J Cell Biol*. 2001;153:221-8.
22. Adrain C, Creagh EM, Martin SJ. Apoptosis-associated release of Smac/DIABLO from mitochondria requires active caspases and is blocked by Bcl-2. *EMBO J*. 2001;20:6627-36.
23. Abubakar MB, Abdullah WZ, Sulaiman SA, Suen AB. A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. *Int J Mol Sci*. 2012;13:15054-73.
24. Mastrangelo S, Attina G, Triarico S, Romano A, Maurizi P, Ruggiero A. The DNA-topoisomerase Inhibitors in Cancer Therapy. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2022;15:553-62.
25. Rialdi A, Campisi L, Zhao N, Lagda AC, Pietzsch C, Ho JSY, et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. *Science*. 2016;352:aad7993.



# Humerus Cisim Kırıklarında Hangi Durumlarda Konservatif Tedavinin Başarısız Olma İhtimali Vardır? 67 Hastanın Retrospektif Analizi

## In Which Conditions is Conservative Treatment Likely to Fail in Humeral Shaft Fractures? A Retrospective Analysis of 67 Patients

✉ Mehmet ALBAYRAK<sup>1</sup>, ✉ Fatih UĞUR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Terapi ve Yaşam Bölümü Fizyoterapi Programı, İstanbul; Tekirdağ Yaşam Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye*

<sup>2</sup>*Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye*

### ÖZ

**Amaç:** Humerus shaft kırıkları üst ekstremitenin sık görülen kırıklarından biridir. Humerus shaft kırıklarının büyük bir kısmı konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir ancak bazı durumlarda cerrahi tedavi gereksinimleri mevcuttur. Bu çalışmada konservatif tedavinin başarısız olduğu ve kaynamanın elde edilememesi nedeniyle cerrahi girişime ihtiyaç duyan hastaların özellikleri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Humerus cisim kırığı nedeniyle konservatif tedavilerine başlanan 67 hastanın [kadın (n=41) ve erkek (n=26)] verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Takip sürecinde cerrahi tedaviye geçiş yapılmak durumunda kalınan hastaların verileri incelendi. Yaş, cinsiyet, travma tipi, kırık yeri ve kırığın olduğu gündeki D vitamini düzeyleri not edildi.

**Bulgular:** On dört hastada 54 (42-77) gün sonunda kaynamama nedeniyle cerrahi tedaviye geçiş yapıldığı saptandı. Bu hastaların tamamı 60 yaş üzeri kadın hastalardı ve bu hastalardaki humerus kırıkları humerusun orta üçte birlik kısmındaydı. Cerrahi tedaviye geçiş yapılan hastaların 25(OH) vitamin D [25(OH)D] seviyeleri ortalama 14 mg/dL (4-22 mg/dL) idi.

**Sonuç:** Bu çalışma neticesinde humeral cisim kırığının proksimal yerleşimli ve oblik olması veya orta shaft yerleşimli olması, hastanın 60 yaş üstü kadın hasta olması ve hastanın 25(OH)D seviyesinin düşük olması durumlarında konservatif tedavinin başarısız olmaya daha yatkın olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Konservatif, humerus kırığı, cerrahi

### ABSTRACT

**Aim:** Humeral shaft fractures are one of the most common fractures of the upper extremity. Most humeral shaft fractures can be treated conservatively, but in some cases, surgical treatment is required. In this study, the characteristics of patients who needed surgical intervention due to unsuccessful conservative treatment and inability to achieve union were investigated.

**Materials and Methods:** Data of 67 patients [female (n=41) and male (n=26)] in whom conservative treatment was initiated due to humeral shaft fracture were evaluated retrospectively. The data of the patients in whom treatment had to be switched to surgery during the follow-up period were analyzed. Age, gender, trauma type, fracture site and vitamin D levels on the day of the fracture were noted.

**Results:** At the end of 54 (42-77) days, the treatment was switched to surgery due to nonunion in 14 patients. All of these patients were female, over the age of 60 years, and the humeral fractures in these patients were in the middle third of the humerus. The mean 25(OH) vitamin D [25(OH) D] level of these patients was 14 mg/dL (4-22 mg/dL).

**Conclusion:** It is concluded that the conservative treatment is prone to fail if humeral shaft fracture is a proximal oblique or a mid-shaft one, if the patient is over the age of 60 years and female, and if 25(OH)D level of the patient is low.

**Keywords:** Conservative, humerus fracture, surgery

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mehmet ALBAYRAK, İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Terapi ve Yaşam Bölümü Fizyoterapi Programı, İstanbul; Tekirdağ Yaşam Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

**Tel.:** +90 533 660 50 13 **E-posta:** doktorm.albayrak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4074-7024

**Geliş tarihi/Received:** 03.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.06.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

## GİRİŞ

Humerus shaft kırığı (HSK), tüm kırıkların %1-5'ini oluşturan yaygın bir üst ekstremité yaralanmasıdır<sup>1,2</sup>. HSK'ların insidansı genellikle bimodal bir dağılım gösterir-ilk zirve genellikle yüksek enerjili travmaya bağlı olarak 21-30 yaş arası genç erkeklerde görülürken, ikinci zirve 50-80 yaş arası yaşlı kadınlarda düşük enerjili travmaya bağlı olarak (genellikle ayakta durma yüksekliğinden düşme) meydana gelir<sup>3</sup>.

HSK'lar için konservatif<sup>4</sup> tedavi ile cerrahi müdahale<sup>5</sup> arasında en uygun tedaviye ilişkin henüz bir uzlaşma yoktur. Literatürde daha çok tercih edilen konservatif yöntemler, acil serviste uygulanan birleştirme alçısı ve ardından Sarmiento fonksiyonel alçı<sup>6</sup> veya doğrudan fonksiyonel alçı uygulamayı içerir<sup>7</sup>. HSK'ların cerrahi tedavisi ile ilgili olarak, travma cerrahları tarafından yaygın olarak kabul edilen mutlak ve göreceli endikasyonlar listesi mevcuttur (Tablo 1)<sup>8-10</sup>.

Yaş, cinsiyet, travma şiddeti, açık kırık varlığı ve eşlik eden metabolik hastalıklar kırığın iyileşmesini etkileyen faktörlerdir<sup>2,3</sup>. Kırık tipi açısından, humerusun kısa oblik kırıkları gibi bazı kırık tipleri cerrahi için göreceli endikasyon taşır, yani bu durumlarda öncelikle konservatif tedavi başlatılabilir. Takipte kaynama olmaması gibi başarısızlık durumunda, bu kırık tipleri cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyabilir. Konservatif tedavinin takip döneminde, hasta uyumunun giderek azaldığı iyi bilinmektedir ve konservatif tedavi başarısız olduğunda daha fazla cerrahi müdahaleye gereksinim duyulduğunda cerrahi daha zor ve teknik olarak zorlayıcı hale gelir.

Bu çalışmada, başarısız konservatif tedavi sonrası ve kaynama elde edilemeyerek cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyan hastaların özellikleri araştırılmıştır. Konservatif tedavide distal oblik shaft kırıklarında başarısızlık eğilimi olduğu hipotez edilmiştir. Ayrıca, cinsiyet, yaş ve D vitamini düzeylerinin konservatif tedavi başarısı veya başarısızlığı üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2023.77.04.13, tarih: 25/04/2023).

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2008 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Tekirdağ Yaşam Hastanesi'nde HSK tedavisi gören 84 hasta arşiv ve radyoloji dosyaları incelenerek değerlendirilmiştir. Bunlar arasında mutlak endikasyonlar nedeniyle ameliyat edilen 17 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 67 hasta tedaviye başlanırken konservatif olarak yönetilmiş ve sonrasında cerrahi müdahale yapılmıştır. Tüm hasta özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

İlk başvuruda tüm hastaların 25(OH) vitamin D [25(OH)D] düzeyleri ölçülmüştür. Radyolojik incelemeler [omuz ve kolun anteroposterior (AP) ve lateral görüntüleri] sonrasında, dahil edilen tüm hastalara acil serviste uygulanan birleştirme alçısı ile konservatif tedavi başlanmıştır. Ertesi gün, her hastanın sağlam kolundan alınan ölçülerle splint yapılmıştır. Bir hafta sonra, birleştirme alçısı çıkarılmış ve özel olarak yapılan splint uygulanmıştır. Tüm hastalar iki hafta boyunca haftalık radyografilerle takip edilmiştir. Kabul edilebilir kriterler, azami 20° apeks anterior veya posterior açısal değişim, azami 30° varus/valgus açısal değişim, maksimum 15° malrotasyon ve 3 cm kısalık olarak belirtilmiştir<sup>2</sup>.

Takip döneminde tedavisi cerrahiye çevrilmek zorunda kalan hastaların verileri analiz edilmiştir. Yaş, cinsiyet, travma tipi ve kırık yeri kaydedilmiştir.

Şekil 1'de, ilk başvuru anında 67 yaşındaki kadın hastanın radyografisi görülmektedir. Şekil 2'de aynı hastanın 29. günde kırık diziliminde bozulma ve kaynamama görülmektedir. Şekil 3'te hastanın ameliyat sonrası 4. haftada çekilen radyografisi görülmektedir.

Şekil 4'te, ilk başvuru anında 64 yaşındaki başka bir kadın hastanın radyografisi görülmektedir. Şekil 5'te aynı hastanın kırık diziliminde bozulma ve kaynamama görülmektedir. Şekil 6'da hastanın ameliyat sonrası 3. haftada çekilen AP radyografisi, Şekil 7'de ise aynı hastanın ameliyat sonrası 3. haftada çekilen lateral radyografisi görülmektedir.

## İstatistiksel Analiz

Kırıkların kaynama durumu üzerinde yaş, cinsiyet, kırık yeri ve kırık tipinin etkilerini incelemek için ikili lojistik regresyon

**Tablo 1. Humerus shaft kırıklarının cerrahi tedavisi için mutlak ve görece endikasyonlar**

Mutlak endikasyonlar	Görece endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Açık kırık</li> <li>- Tamir gerektiren damar hasarı</li> <li>- Brakial pleksus hasarı</li> <li>- Aynı taraf önkol kırığı (yüzen dirsek)</li> <li>- Kompartman sendromu</li> <li>- Protezin alt ucunda olan periprotetik humerus shaft kırığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilateral humerus kırığı</li> <li>- Politravma veya eşlik eden alt ekstremité kırığı</li> <li>- Patolojik kırıklar</li> <li>- Atellemeyi engelleyen yanık ya da yumuşak doku hasarı</li> <li>- Kırık özellikleri               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kırık hattında ayrışma</li> <li>- Kısa oblik ya da transvers kırık</li> <li>- Eklem içi uzanım</li> </ul> </li> </ul>

Tablo 2. Hastaların verileri

Veri	Hasta sayısı
Erkek	26
Kadın	41
Toplam	67
<b>Kırığın yeri</b>	
Proximal 1/3	16
Middle 1/3	39
Distal 1/3	12
Toplam	67
<b>Travma tipi</b>	
Majör	11
Minör	56
Toplam	67



Şekil 1. İlk başvuru anında 67 yaşındaki kadın hastanın radyografisi

modeli kullanılmış ve bahsi geçen değişkenlerin kolektif anlamlılığını değerlendirmek için Wald testi yapılmıştır. Ayrıca, cinsiyete, kırık tipine ve yaşa göre kırık iyileşmesindeki farkları belirlemek için Fisher exact testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılığı belirlemek için p değeri <0,05 olarak kullanılmıştır.

## BULGULAR

Kırıkların on altısı humerusun proksimal üçte birinde, otuz dokuz tanesi orta üçte birinde ve on ikisi distal üçte birinde yer almaktadır. On bir hastada yüksekten düşme gibi büyük travmalar sonucu kırık meydana gelirken geri kalanı basit travma veya ayakta durma yüksekliğinden düşme sonucu



Şekil 2. Aynı hastanın 29. günde çekilen radyografisi kırık diziliminde bozulma ve kaynamama gözüküyor



Şekil 3. Hastanın ameliyat sonrası 4. haftadaki takip radyografisi

kırık geçirmiştir. Altmış yedi hastanın 53'ü komplikasyonsuz bir şekilde iyileşmiş ve 8-10 hafta süresince kırık kaynaması sağlanmıştır. Radyografik olarak, 53 hastanın hepsinde 4-6 hafta içinde kallus oluşumu görülmüş ve AP ve lateral radyografilerde kemik dizilimi kabul edilebilir aralıkta olmuştur.

Konservatif tedavisi başarısız olan 14 hastaya (%20,89) sonrasında cerrahi tedavi uygulanmıştır. Konservatif tedavi yönetiminin başarısız olması ve cerrahiye yönelme için ortalama süre 41 gün ( $38 \pm 14$  gün) olarak bulunmuştur. Başarısızlık nedenleri, takip radyografilerinde dizilim bozukluğu ve yeterli kallus oluşmamasıydı. Sonuç olarak, 14 hastaya açık



**Şekil 4.** İlk başvuru anında 64 yaşındaki kadın hastanın radyografisi



**Şekil 6.** Hastanın ameliyat sonrası 3. haftadaki AP radyografisi

*AP: Anteroposterior*



**Şekil 5.** Aynı hastanın 32. günde çekilen radyografisi kırık diziliminde bozulma ve kaynamama gözüküyor



**Şekil 7.** Hastanın ameliyat sonrası 3. haftadaki lateral radyografisi

redüksiyon ve internal fiksasyonla plak ve vidalar kullanılarak tedavi edilmiştir. Ameliyat sonrası, hastalar 2 hafta boyunca takip edilmiş; tüm kırıklar 10 hafta sonra radyografik kaynama göstermiştir. Komplikasyonlar arasında, iki hastada 15 günlük antibiyotik tedavisi ve pansumanlarla iyileşen yüzeysel yara

enfeksiyonları tespit edilmiştir. Üç hastada ise 20 günlük evde ve hastanede yapılan fizik tedavi ile düzelen 30° dirsek hareket kısıtlılığı meydana gelmiştir.

Kırık yerine göre, proksimal üçte birdeki kırıkların %25'i (n=4/16), orta üçte birdeki kırıkların %89,74'ü (n=35/39) ve

distal üçte birdeki kırıkların %100'ü (n=12/12) fonksiyonel alçı kullanarak kaynamıştır. Proksimal ve orta üçte bir kırıklar arasında iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,039) ve proksimal ve distal üçte bir kırıklar arasındaki iyileşme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,051).

Konservatif tedavi uygulanan (n=53) ve cerrahi tedavi uygulanan (n=14) grupları karşılaştırdığımızda, ilk grup daha genç hastalardan (ortalama 44±12 yaş) oluşurken, cerrahi tedavi gören hastaların ortalama yaşı 61±11 yaş idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,040). Diğer yandan, kabul anındaki ortalama D vitamini düzeyleri, konservatif tedavi gören gruba göre cerrahi tedavi gören grupta anlamlı düzeyde düşüktü [14 mg/dL (16±8 mg/dL) ye 29 mg/dL (44±14 mg/dL); p=0,036].

Cinsiyete göre sınıflandırıldığında, tüm erkek hastaların kırık kaynama gösterdiği, kadınların ise %33,3'ünün kaynama göstermediği görüldü. Farklı yaş gruplarını karşılaştırdığımızda, 16-59 yaş arası tüm hastaların kaynama gösterdiği, >60 yaşındaki hastaların %35'inin kaynama göstermediği belirlendi. Ayrıca, kaynama durumu ve travma tipi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,061).

Yaş, cinsiyet ve D vitamini düzeyinin etkisini belirlemek için yapılan Wald testi, yaş değişkeninde bir yıllık bir artışın kırık kaynama olasılığını 0.836 kat azalttığını ( $\beta=-0,18$ , oran oranı=0,836, p=0,048) göstermiştir. Ayrıca, kırık kaynama durumu ile cinsiyet (p=0,011) ve yaş (p=0,044) arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Fonksiyonel tedavi (alçıya alma/alçılama şeklinde) HSK'ların konservatif yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve bu sayede genellikle kırık kaynamasını ve hastanın uyumunu sağlamak için uygun stabilizasyona izin vererek tatmin edici sonuçlar elde edilir<sup>11</sup>. Obezite ve hastanın alçı tedavisine uyumsuzluğu, konservatif tedavi için başlıca engeller olsa da<sup>10,11</sup>, fonksiyonel alçı tedavisi HSK'lar için tercih edilen ilk tedavi seçeneğidir<sup>10-12</sup>. Çalışmamızdaki örnekleme, tüm hastalar öncelikle konservatif tedavi ile alçıya alma ile başlatılmış ve ameliyat için mutlak endikasyon olmadıkça fonksiyonel alçı kullanılarak yönetilmiştir. Ancak, Denard ve ark.<sup>5</sup> kırık konservatif tedavi yönetiminin kırık kaynamama ve malunion açısından cerrahi tedaviden önemli ölçüde daha yüksek bir orana sahip olduğunu belirtmiş ve cerrahi tedavinin belirgin komplikasyon olmaksızın konservatif tedaviden daha iyi olduğunu ifade etmişlerdir. Buna karşılık, hastalarımızın yalnızca %20,89'unun konservatif yönetimle yanlış kaynama veya kırık kaynamaması yaşadığı, bu da HSK'lar için ilk tercih olarak konservatif tedaviyi destekleyen bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Ancak, HSK'ların konservatif yöntemlerle tedavisinin başarılı olmasına rağmen, birçok çalışma özellikle proksimal üçte birdeki oblik humerus kırıklarının cerrahi müdahale gerektirdiğini belirtmiştir<sup>4,12,13</sup>. Çalışmamızda da, yanlış kaynama veya kırık kaynaması nedeniyle cerrahiye yönelik tedavi uygulanan tüm hastalarımızın proksimal humerusta oblik kırıkları vardı. Ayrıca, Koch ve ark.<sup>14</sup> humerusun transvers kırıklarının yanlış kaynama açısından daha yatkın olduğunu ve genellikle cerrahi gerektirdiğini belirtmiştir. Ancak, çalışmamızda, transvers kırıklar konservatif tedavi ile iyi kaynama gösterirken, oblik kırık grubunda cerrahiye ihtiyaç duyulmuştur.

Özellikle proksimal üçte birdeki oblik HSK'ların konservatif yöntemlerle yanlış kaynama açısından daha yatkın olduğu konusunda önceki çalışmaların da benzer kanıtları vardır ve bu durumda hastanın yaşı önemli bir faktör olarak belirtilmiştir<sup>15,16</sup>. Buna karşılık, Ali ve ark.<sup>4</sup> bu özel kırık tipinde, hastanın yaşı gözetilmeksizin yanlış kaynama oluşabileceğini bulmuşlardır. Çalışmamızda, 60 yaşın üzerindeki hastalar, proksimal oblik HSK geçirdikten sonra yanlış kaynamaya yatkındılar.

Ayrıca, AO sınıflandırmasına göre kırığın tipine bakılmaksızın HSK'larda kaynamayı sağlamak için tek kriterin şaftın içindeki kırık yerinin proksimalde olup olmaması olduğu rapor edilmiştir<sup>11</sup>. Biz de çalışmamızda proksimal üçte birdeki kırıkların yanlış kaynama eğiliminde olduğunu gördük. Proksimal üçte birdeki kırıkların, özellikle oblik tipi, konservatif olarak kaynamamaya yatkındır. Ancak, neden proksimal üçte bir humerus kırıkları, özellikle oblik tipi, konservatif olarak kaynamaz ve cerrahi gerektirir henüz belirsizdir. Walker ve ark.<sup>10</sup> bunun nedeninin bu bölgenin deltooid ve pectoralis major adlı iki güçlü kasın eklem yerlerinin arasında olması ve bu kasların farklı yönlere doğru çekerek kırık bölgesini dağıtma eğiliminde olması olduğunu belirtmişlerdir. Dolayısıyla, rotasyonel hizalama korunsa da kırık uçları arasında boşluk olması durumunda, kas araya girme durumunun dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir. Önemli bir boşluk olduğunda, kırık atrofik bir yanlış kaynama eğilimindedir. Çalışmamızdaki sonuçlar, özellikle proksimal bir üçte bir humerus kırıklarının konservatif olarak yönetilmesi durumunda eğilimin yanlış kaynama yönünde olduğunu ve özellikle yaşlı hastalarda bu durumun daha da belirgin olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamıza benzer şekilde, Decomas ve Kaye<sup>17</sup> HSF hastalarında kaynama olmama durumunu çoklu faktöriyel analiz ile inceleyerek obezite, sigara içme öyküsü, metabolik kemik hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kısa oblik kırıklar, açık kırıklar ve şaftın proksimal üçte birindeki kırıkların potansiyel risk faktörleri olduğunu doğrulamışlardır. Buna göre, bu hastaların konservatif tedavi ile yönetilmesinin kaynama olmama riskini artırdığını ve dolayısıyla cerrahi olarak doğrudan yönetilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir<sup>17</sup>. Sonuçlarımız da benzer şekilde,

özellikle yaşlı hastalarda, HSF'lerin proksimal üçte birindeki kırıkların konservatif yönetimi durumunda kaynama olmama eğiliminde olduğunu doğrulamaktadır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hastaların kırık kaynamasını etkileyebilecek diabetes mellitus, hipotiroidizm, obezite ve sigara içme gibi hastalıklar gibi hastanın tıbbi geçmişi göz önünde bulundurulmamıştır; bu bilgilerin eksikliği sonuçlarımızın uygulanabilirliğini sınırlar. Ayrıca, kırıklar AO sınıflandırmasına göre sınıflandırılmamıştır. Kırık iyileşmesi konusunda non-union olgularını kırık sınıflarına göre karşılaştıran daha büyük çalışmalara ve hastanın kişisel özellikleri ile ilgili daha fazla faktörü içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

Sonuçlarımız, humerus proksimal veya orta üçte birdeki oblik (kısa veya uzun olanlar) shaft kırıklarının özellikle hastanın kadın ve 60 yaşın üzerinde olması durumunda cerrahi tedavi için mutlak endikasyon haline gelme eğiliminde olduğunu doğrulamaktadır. Bu hastalarda, klinisyenler kemik kaynamasını ve iyileşmeyi sağlamak için konservatif yöntemleri kullanmadan hemen cerrahiye yönelmelidirler.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2023.77.04.13, tarih: 25/04/2023).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A., Konsept: M.A., Dizayn: M.A., Veri Toplama veya İşleme: M.A., Analiz veya Yorumlama: F.U., Literatür Arama: F.U., Yazan: M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Cole PA, Wijdicks CA. The operative treatment of diaphyseal humeral shaft fractures. *Hand Clin.* 2007;23:437-48.
2. Spiguel AR, Steffner RJ. Humeral shaft fractures. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2012;5:177-83.
3. Tytherleigh-Strong G, Walls N, McQueen MM. The epidemiology of humeral shaft fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:249-53.
4. Ali E, Griffiths D, Obi N, Tytherleigh-Strong G, Van Rensburg L. Nonoperative treatment of humeral shaft fractures revisited. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24:210-4.
5. Denard A Jr, Richards JE, Obremsky WT, Tucker MC, Floyd M, Herzog GA. Outcome of nonoperative vs operative treatment of humeral shaft fractures: a retrospective study of 213 patients. *Orthopedics.* 2010;33.
6. Sarmiento A, Kinman PB, Galvin EG, Schmitt RH, Phillips JG. Functional bracing of fractures of the shaft of the humerus. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:596-601.
7. Zagorski JB, Latta LL, Zych GA, Finnieston AR. Diaphyseal fractures of the humerus. Treatment with prefabricated braces. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:607-10.
8. Latta LL, Sarmiento A, Tarr RR. The rationale of functional bracing of fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;28-36.
9. Ekholm R, Tidermark J, Törnkvist H, Adami J, Ponzer S. Outcome after closed functional treatment of humeral shaft fractures. *J Orthop Trauma.* 2006;20:591-6.
10. Walker M, Palumbo B, Badman B, Brooks J, Van Gelderen J, Mighell M. Humeral shaft fractures: a review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20:833-44.
11. Toivanen JA, Nieminen J, Laine HJ, Honkonen SE, Järvinen MJ. Functional treatment of closed humeral shaft fractures. *Int Orthop.* 2005;29:10-3.
12. Rutgers M, Ring D. Treatment of diaphyseal fractures of the humerus using a functional brace. *J Orthop Trauma.* 2006;20:597-601.
13. Ring D, Chin K, Taghinia AH, Jupiter JB. Nonunion after functional brace treatment of diaphyseal humerus fractures. *J Trauma.* 2007;62:1157-8.
14. Koch PP, Gross DF, Gerber C. The results of functional (Sarmiento) bracing of humeral shaft fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002;11:143-50.
15. Gallusser N, Barimani B, Vauclair F. Humeral shaft fractures. *EFORT Open Rev.* 2021;6:24-34.
16. Kehtari S, Gallusser N, Vauclair F. Mise au point sur les fractures diaphysaires de l'humérus [Update on humeral shaft fractures]. *Rev Med Suisse.* 2020;16:2421-5.
17. Decomas A, Kaye J. Risk factors associated with failure of treatment of humeral diaphyseal fractures after functional bracing. *J La State Med Soc.* 2010;162:33-5.



# ROP-bundle Protokolü ile Midriyatiklerin Yan Etkileri Azaltılabilir mi?

Can the Side Effects of Mydriatics Be Reduced with the ROP-bundle Protocol?

Özlem ŞAHİN<sup>1</sup>, Özmert M.A. ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Ebru Nevin ÇETİN<sup>3</sup>, Kazım KÜÇÜKTAŞÇI<sup>4</sup>, Hacer ERGİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>4</sup>Denizli Özel Denipol Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Denizli, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Prematüre retinopatisi (ROP) muayenesinde pupil dilatasyonu için kullanılan midriyatikler; nazal mukoza, kornea, konjonktiva ve deriden emilerek nörolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemde bazı yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkilerin en aza indirilebilmesi için midriyatiklerin uygun konsantrasyon ve kombinasyonlarda hazırlanması, uygulama sonrasında gözlerin kapatılıp nazo-lakrimal kanal üzerine bası uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada, ünitemizde ROP muayenesi öncesinde pupil dilatasyonu amacıyla kullanılan %0,5 siklopentolat-%1 fenilefrin kombinasyonu ve damla sonrası ünitemizde uyguladığımız protokol ile erken dönemdeki sistemik yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak planlanan çalışmaya 17 olguya ait 33 ROP muayenesi dahil edildi. ROP-bundle protokolümüze uygun olarak %0,5 siklopentolat-%1 fenilefrin kombinasyonunu içeren göz damlalarının damlatılmasından sonra göz kapatılıp, nazo-lakrimal kanala 1-2 dakika süreyle bası uygulandı ve deriye sızan fazla kısmı silindi. Damla öncesinde ve sonrası 10., 30., 60. dakikalarda oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>), verilen oksijen miktarı, tansiyon arteriyel (TA), kalp tepe atımı kaydedildi. Ayrıca hastalar 24 saat süreyle gastrik rezidü, distansiyon, apne ve diğer yan etkiler açısından takip edildi. **Bulgular:** Çalışma kapsamında %35,3'ü (6) erkek ve %64,7'si (11) kız olmak üzere değerlendirilen 17 yenidoğanın ortalama gestasyon haftası ve vücut ağırlıkları sırasıyla 27,6±3 hafta ve 1025±389 gr saptandı. On yedi olguda midriyatik öncesi ve sonrası yapılan 33 değerlendirmede; iki olguda distansiyon, birinde apne ve bir olguda da deride solukluk gelişti. Tedavi öncesi ile sonrası ölçümler arasında sadece SaO<sub>2</sub> ve 60. dakika sistolik TA ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptansa da hemodinamik değişiklik bakımından klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi. **Sonuç:** Midriyatiklere bağlı gelişebilecek yan etkilerin azaltılması amacıyla ROP muayenesi öncesi ve sonrasında uygulanan uygulamaların standardize edilmesi, erken müdahale açısından ROP muayenesi sonrası olguların yakın izlemi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, yenidoğan, siklopentolat, fenilefrin

## ABSTRACT

**Aim:** The mydriatics that used for pupil-dilation in the examination of retinopathy-of-prematurity (ROP) may cause some side-effects in the neurological, gastrointestinal, cardiovascular systems by absorption from the nasal mucosa, cornea, conjunctiva, skin. In order to minimize these side-effects, it's recommended to prepare mydriatics in appropriate concentrations, combinations, and to apply pressure on the naso-lacrimal canal by closing the eyes after the application. In this study, we aimed to evaluate the systemic side-effects in the early period of using 0.5% cyclopentolate-1% phenylephrine combination for pupil-dilatation before the ROP-examination and with the protocol we applied after drip in our unit. **Materials and Methods:** Thirty-three ROP examinations of 17 cases were included in the study, which was planned retrospectively. After instillation of eye drops containing 0.5% cyclopentolate-1% phenylephrine combination in accordance with our ROP-bundle-protocol, the eye was closed, pressure was applied to the naso-lacrimal canal for 1-2 minutes, and the excess part that had leaked into the skin was wiped off. Oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>), the amount of oxygen given, blood pressure arterial (TA), heart rate were recorded before and after the drop at 10., 30., and 60. minutes. In addition, patients were followed up for 24 hours in dimensions of gastric-residue, distention, apnea and other side-effects.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Özlem ŞAHİN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 505 373 77 65 **E-posta:** colkozlem@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9951-8624

**Geliş tarihi/Received:** 30.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 03.07.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



**Results:** The mean-week of gestation, body weight of 17 newborns, 35.3% (6) of whom were boys, 64.7% (11) of girls, were found to be  $27.6 \pm 3$  weeks,  $1025 \pm 389$  g, respectively. In 33 evaluations made before and after mydriatic in 17 cases; distension developed in two cases, apnea in one, and pallor of the skin in one patient. Although there was a statistically significant difference only in  $\text{SaO}_2$  and 60<sup>th</sup> minute systolic TA-measurements between pre- and post-treatment measurements, hemodynamic changes were not evaluated as clinically significant. **Conclusion:** In-order-to reduce the side-effects that may develop due to mydriatics, it's necessary to standardize the practices before and after the ROP-examination, close follow-up of the cases after the ROP-examination in terms of early intervention.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity, newborn, cyclopentolate, phenylephrine

## GİRİŞ

Prematüre doğumlar tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda Çin, Hindistan ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan yoğun bakım ile ilgili gelişmeler, prematüre bebeklerin yaşama oranlarının artmasıyla birlikte prematüre doğan bu grupta prematüre retinopatisi (ROP) gibi bazı morbiditelerin daha sık görülmesine neden olmuştur. Erken doğumun yaygın bir komplikasyonu olan ROP, retinada gelişimini tamamlamamış kan damarlarının etkilendiği, ciddi görme bozukluğu hatta körlüğe neden olabilen bir patolojidir. Doğum ağırlığı 1000 gr altında olan prematürelerin yaklaşık %80'ini etkileyen ROP, gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda en önemli görme bozukluğu nedenidir. Optimal oksijen kullanım stratejisi, ROP tarama protokolleri ile erken tanı ve uygun tedaviler ile insidansı azaltılmaya çalışılmaktadır<sup>1,2</sup>. Tedavinin gecikmemesi için tarama muayeneleri zamanında yapılmalı, ROP muayenesi öncesinde de yeterli pupil dilatasyonu sağlanmalıdır. Midriyazis için kullanılan göz damlalarının olası yan etkileri nedeniyle hem güvenli hem de yeterli pupil dilatasyonunun sağlanmasında fenilefrin, siklopentolat, tropikamidin farklı konsantrasyon ve kombinasyonları denenmiştir. Midriyatik kullanımında asıl endişe sebebi, oküler uygulama sonrasında damlanın %80'inin nazolakrimal kanala girip nazal mukoza yoluyla sistemik dolaşıma geçmesi ve sistemik etkilerinin ortaya çıkmasıdır<sup>2-5</sup>. Midriyatiklerin sistemik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler, solunum, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal yan etkilerle ilişkili olarak hastalarda hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, apne, kardiyopulmoner arrest, nöbet, nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis hatta ölüm gelişebilmektedir<sup>5-8</sup>. Fenilefrin vazokonstriksiyon yaparak kan basıncında artış ve taşikardiye; antikolinerjikler ise geçici bradikardi ve sonrasında taşikardi, çarpıntı, aritmilere neden olmaktadır<sup>3</sup>.

Retrospektif olarak planladığımız bu çalışmada, ünitemizde rutin olarak uyguladığımız ROP bundle protokolünün damla sonrasında kısa dönem sonuçlarını nasıl etkilediğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında hastanemizde, 18 yataklı üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ROP muayenesi yapılan prematürelerin dosyaları retrospektif

olarak incelendi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan retrospektif çalışma için onay alındı (tarih: 28.03.2023, karar no: E.349665).

## Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin önerileri dikkate alınarak doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr ve/veya gebelik haftası  $\leq 32$  hafta olan tüm bebekler ile doğum ağırlığı 1500-2000 gr arasında veya gebelik haftası 32 haftadan büyük olup kardiyopulmoner destek de dahil olmak üzere, klinik olarak stabil olmayan, klinisyen tarafından ROP açısından riskli olduğu düşünülen bebeklere ROP taraması yapıldı<sup>9</sup>.

Konjenital anomali, kardiyovasküler instabilite ve inotrop ihtiyacı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

## Teknik Bilgi

ROP muayeneleri kliniğimizde uzman göz hekimi tarafından düzenli olarak aynı günlerde, gerektiğinde daha fazla sıklıkta hasta başında yapılmaktadır.

ROP muayenesinden bir saat önce pupil dilatasyonu için %1 fenilefrin-%0,5 siklopentolat kombinasyonu 0., 5. ve 10. dakikalarda her iki göze üçer kez birer damla uygulandı. Göz damlalarının sistemik dolaşıma geçişini en aza indirmek için işlem sonrası göz kapatıldı, lakrimal kanala 1-2 dakika süreyle bası uygulandı ve damlanın deriye sızan fazla kısmı steril bir spanç ile silindi. %1 fenilefrin-%0,5 siklopentolat ile yeterli pupil dilatasyonu sağlanan hastalarda göz muayeneleri midriyazis işlemi başladıktan 60 dakika sonra çalışmadan bağımsız olarak ROP konusunda deneyimli aynı göz doktoru tarafından yapıldı.

Midriyatik uygulama öncesi ve sonrası 10., 30., 60. dakikada oksijen satürasyonu ( $\text{SaO}_2$ ), verilen oksijen miktarı, tansiyon arteriyel (TA), kalp tepe atımı (KTA) ve 24 saat süreyle gastrik rezidü, batın distansiyonu, apne ve deride solukluk açısından değerlendirme yapıldı. Hemodinamik değişiklikler ROP muayenesi yapılmadan önce de değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows 23.0 (IBM Corp.,

Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı değer olarak verildi. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ölçüm değerleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, ikili karşılaştırmalarda paired samples test kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 6 erkek (%35,3), 11 kız (%64,7) olmak üzere toplam 17 hasta dahil edildi. Bebeklerin demografik ve klinik verilerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 17 olgunun yapılan 33 ROP muayenesinde midriyatik öncesi ve sonrası değerlendirmede; damla sonrasında iki olguda distansiyon, birinde apne ve bir olguda da deride solukluk saptandı (Tablo 2). Hastalarda gelişen komplikasyonlar dirençli seyretmedi ve ek medikal tedavi gerekmedi.

Değerlendirmeye alınan bebeklerin tedavi öncesi ile tedavi sonrası 10., 30. ve 60. dakikada ölçülen klinik verilerin dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Tablo incelendiğinde tedavi öncesi ile sonrası tekrarlı ölçümler analiz edildiğinde sadece  $\text{SaO}_2$  ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olsa da

n=17 olgu	n (%) veya Ortalama±SS
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	6 (35,3)
Kız	11 (64,7)
<b>Gestasyon haftası</b>	27,6±3
<b>Vücut ağırlığı (gr)</b>	1025,9±389,4
<b>Düzeltilmiş yaş (hafta)</b>	34,4±3,4
<b>Doğum şekli</b>	
NSVY	2 (11,8)
C/S	15 (88,2)
<b>Apgar skoru (1. dakika)</b>	6,2±1,1
<b>Apgar skoru (5. dakika)</b>	7,9±0,7
<b>Muayene zamanı (gün)</b>	49±17,8

SS: Standart sapma, NSVY: Normal vajinal yol, C/S: Sezaryen

$\text{SaO}_2$  hedeflenen saturasyon aralığında olup, ek oksijen ihtiyacı olmadı. Tedavi öncesi ile tedavinin 60. dakikası arasında ikili karşılaştırma yaptığımızda sistolik kan basıncında anlamlı bir artış olduğu saptandı ( $p=0,019$ ), ancak hipertansiyon sınırında değildi ve persiste etmedi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda ROP muayenesi öncesinde midriyatik etki için düşük konsantrasyonda %1 fenilefrin-%0,5 siklopentolat kombinasyonu kullanıldı. Damla sonrasında ilacın sistemik emilimini azaltmak amacıyla hastanın göz kapağı kapatılıp deriye sızan fazla kısmı silindi ve nazolakrimal kanala 1-2 dakika süreyle bası uygulandı. ROP-bundle protokolü olarak adlandırdığımız bu uygulama sonrasında ciddi sistemik yan etki, bebeğin klinik durumunu etkileyecek derecede hemodinamik parametrelerde anlamlı bir bozulma olmadığı saptandı.

Topikal uygulanan midriyatiklerin nazal mukoza, kornea veya konjonktiva yolu ile absorpsiyonu sonrasında sistemik dolaşıma geçmesi, kardiyovasküler sistemde; artmış kan basıncı, bradikardi veya taşikardi, respiratuvar sistemde; desaturasyon ve apne, gastrointestinal sistemde; beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, ileus, NEK ve santral sinir sisteminde; apne, konvülsiyon gibi bazı yan etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Oküler uygulanan ilaçların sistemik dolaşıma geçişini önlemek amacıyla nazolakrimal kanala bası uygulanması, damlanın deriye sızan kısmın silinmesi, mikrodamla formunun kullanımı, damla sayısı ve uygulama sıklığının azaltılması gibi uygulamalar önerilmektedir<sup>4,5,8,10</sup>.

Midriyatiklerin değerlendirildiği, Kremer ve ark.'nın<sup>3</sup> 2019 yılında yayınladığı meta-analizde; farklı konsantrasyon ve kombinasyonların kullanıldığı, etkinlik açısından yeterli pupil

ROP muayenesi (n=17)	n (%)
Apne	1 (5,9)
Deride solukluk	1 (5,9)
Distansiyon (4. saat)	1 (5,9)
Distansiyon (12. saat)	1 (5,9)

ROP: Prematüre retinopatisi

Değişkenler (n=33 ölçüm)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 10. dakika	Tedavi sonrası 30. dakika	Tedavi sonrası 60. dakika	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
$\text{SaO}_2$	94,4±3,1	94,8±2,6	93,8±3,2	95,3±3,2	0,049
$\text{FiO}_2$	31,5±16,1	31,5±16,2	31,6±16,8	31,7±14,3	0,936
KTA	147,1±12,7	149,4±15,1	148,8±14,4	149,5±13,4	0,743
Sistolik kan basıncı	66,8±12,5	69,6±12,8	68,3±13,5	71,7±14,3	0,051
Diastolik kan basıncı	38±11	38,7±13	37,8±11,1	39,8±11,1	0,694

SS: Standart sapma,  $\text{SaO}_2$ : Arteriyel oksijen saturasyonu,  $\text{FiO}_2$ : Fraksiyone oksijen konsantrasyonu, KTA: Kalp tepe atımı

dilatasyonu sağlayan en düşük doz ve en uygun içeriğin %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat (1-2 damla) kombinasyonu olduğu, düşük doz ile birlikte mikrodamla uygulamasıyla güvenlik profilinin daha da artacağı, ancak etkinliğin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca düşük doz midriyatiklerin daha yüksek dozlarla karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olduğunun gösterilmesi, klinisyenleri pupil dilatasyonu için düşük dozları kullanmaya yönlendirmiştir<sup>3</sup>. Biz de ROP muayenesi öncesinde midriyazis için düşük konsantrasyonda uyguladığımız %1 fenilefrin-%0,5 siklopentolat ile tüm hastalarımızda ROP muayenesi için yeterli pupil dilatasyonunu sağlayabildik.

Piyasada bulunan midriyatiklerin erişkinlere uygun üretilmesi nedeniyle ihtiyaç duyulandan daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha büyük hacimli damla formunda olmaları yan etkiler açısından risk oluşturmaktadır. Komplikeasyonların azaltılması amacıyla yenidoğan üniterlerinde midriyatikler hedeflenen konsantrasyon için dilüe edilerek uygulanmakta, damla boyutu için de önlemler alınmaya çalışılmaktadır<sup>3,8</sup>. Elibol ve ark.<sup>5</sup> prospektif olarak yaptıkları çalışmalarında; midriyatiklerin mikrodamla (ortalama damla hacim 5,6 µL) ve standart damla (ortalama damla hacim 35,4 µL) formlarını kullanarak klinik etkinlik ve sistemik yan etkileri karşılaştırmışlardır. Hastaların tümünde yeterli pupil dilatasyonunun sağlanması ve standart damla uygulanan grupta ortalama kan basıncının anlamlı olarak daha yüksek olması, damla hacminin azaltılmasının olası yan etkileri azaltabileceğini düşündürmüştür. Prematüre bebeklerde mikrodamların kullanımı iyi tasarlanmış çalışmalarla standardize edilene kadar küçük çaplı bir intravenöz kanülle midriyatiklerin damlatılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda midriyatiklerin damla boyutu ile ilgili bir planlama yapılamamıştır.

ROP taramasında midriyatiklerin yeterli pupil dilatasyonu için genellikle iki ya da üç kez damlatılması önerilse de ayaktan yapılan muayenelerde tek damla yeterli kabul edilmektedir. ROP taraması için %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat kombinasyonunun kullanıldığı, farklı sayıda damlaların etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, 15 bebeğe 64 göz muayenesi yapılmış, pupil boyutları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pupil dilatasyonunun üç damladan daha az damla sayısı ile yeterli olacak şekilde sağlanabildiği, çoğu bebek için tek damlanın bile yeterli olabileceği ifade edilmiştir<sup>11</sup>. Türk Neonatoloji Derneği, %2,5 fenilefrin-%0,5 tropikamidin ROP muayenesi öncesinde 5 dakika arayla 2-3 kez uygulanmasını önermiştir<sup>6</sup>. Biz de çalışmamızda midriyatikleri 5 dakika ara ile üç kez damlattık ve yeterli pupil dilatasyonunu sağladık. Yapılan çalışmalar dikkate alındığında, yan etki profili de düşünülürse yeterli pupil dilatasyonu sağlanabildiği için pratik uygulamada damla sayısının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Kremer ve ark.<sup>3</sup>; sekiz çalışmada ortalama kan basıncında %3,4-22,8 oranında istatistiksel olarak anlamlı artış, dört çalışmada ise ortalama kan basıncında %1-17,1 oranında anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda damla sonrasında 60. dakikada sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmış olsa da persiste etmediği ve düzeldiği görülmüştür.

Fenilefrin etkisiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyon bağırsakların perfüzyonunu bozarak, antikolinergikler ise peristaltizmi azaltarak gastrointestinal sistemde beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, ileus ve NEK'e neden olabilmektedir<sup>1,4,12</sup>. Jiang ve ark.<sup>1</sup> 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında; fenilefrin ve tropikamid sonrasında yaklaşık %10 oranında NEK geliştiğini ve üst gastrointestinal sistem kanamasında artış olduğunu; Bonthala ve ark.<sup>11</sup>, %1 fenilefrin ve %0,2 siklopentolat ile duodenal motor kasılmaların yaklaşık dört kat azaldığını, gastrik boşalmanın önemli ölçüde geciktiğini göstermişlerdir. Gastrointestinal yan etkileri değerlendirmek amacıyla yapılan, üç ayrı ilaç rejimini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada; %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat kombinasyonunun en az sistemik yan etki ile yeterli pupil dilatasyonunu sağladığı sonucuna varılmıştır<sup>13</sup>. Mitchel ve ark.<sup>2</sup> çalışmasında, %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat kombinasyonu sonrasında GIS tutulumu olan hastalarda midriyatiklerin kan düzeyleri değerlendirilmiş, siklopentolat seviyesi ile rezidü arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır<sup>2</sup>. Bizim çalışmamızda -%1 fenilefrin-%0,5 siklopentolat sonrasında iki olguda batın distansiyonu dışında GIS tutulumu saptanmadı.

Midriyatiklerin yan etkileri ile ilgili birçok olgu sunumu rapor edilmektedir. Ayaktan ROP muayenesi yapılan iki olguda %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat ile apne<sup>14</sup>; %2,5 fenilefrin-%0,5 siklopentolat sonrası 20 dakika içinde damla damlatılan her iki gözde spontan olarak gerileyen ve vazokonstriksiyon etkili fenilefrinin deriden emilimine bağlı olduğu düşünülen periorbital solukluk<sup>10</sup>; iki olguda %1 fenilefrin-%0,2 siklopentolat damlatıldıktan sonra saatler içinde batın distansiyonu ve beslenme intoleransı ile ortaya çıkan geçici paralitik ileus olgusu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda bir olguda spontan düzelen periorbital bölgede solukluk, bir olguda da taktik uyarı ile düzelen apne gelişti. Hastaların güvenliği ve gerektiğinde acil müdahale için ROP muayenelerinin yoğun bakım şartları taşıyan bir yerde yapılması ya da muayene odasında resüsitasyon malzemelerinin hazır bulunması gerektiğin düşünmekteyiz.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Mikrodamla formunun kullanılamaması, hasta sayısının az olması ve farklı konsantrasyonlardaki midriyatiklerin yan etkilerinin karşılaştırılamamış olması çalışmamızın önemli kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır.

## SONUÇ

ROP taraması öncesi hedeflenen pupil dilatasyonu için kullanılan midriyatik göz damlalarının yenidoğan ünitelerinde yaygın kullanımlarına rağmen uygulamada büyük farklılıklar mevcuttur ve optimal doz, damla sayısı, damlalar arası süre, muayene ile damla arasında olması gereken süre standardize edilmemiştir. Bu çalışmada yan etkileri en aza indirmek amacıyla uyguladığımız ROP-bundle protokolüne rağmen prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sistolik kan basıncında artış, batın distansiyonu, apne ve deride solukluk olabileceğini gözlemledik. Çalışmamızda yapamadığımız midriyatik damla hacminin küçültülmesi uygulamasını ROP-bundle protokolümüze eklemeyi planladık. Sonuç olarak prematüre bebeklerde midriyatik ilaçların sistemik dolaşıma geçişini azaltmaya yönelik yaklaşımların geliştirilmesi, ROP-bundle gibi uygun protokollerin oluşturulması ve standardize edilmesi için randomize, kontrollü, çok merkezli ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan retrospektif çalışma için onay alındı (tarih: 28.03.2023, karar no: E.349665).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö., E.N.Ç., K.K., H.E., Dizayn: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö., E.N.Ç., K.K., H.E., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö., H.E., Literatür Arama: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö., E.N.Ç., K.K., H.E., Yazan: Ö.Ş., Ö.M.A.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Jiang JB, Zhang ZW, Zhang JW, Wang YL, Nie C, Luo XQ. Systemic changes and adverse effects induced by retinopathy of prematurity screening. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:1148-55.
- Mitchell A, Hall RW, Erickson SW, Yates C, Lowery S, Hendrickson H. Systemic Absorption of Cyclopentolate and Adverse Events After Retinopathy of Prematurity Exams. *Curr Eye Res.* 2016;41:1601-7.
- Kremer LJ, Reith DM, Medlicott N, Broadbent R. Systematic review of mydriatics used for screening of retinopathy in premature infants. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3:e000448.
- Dincer E, Gonen I, Bornaun HA, Yasa B, Babayigit A, Kurum O, et al. Early Hemodynamic Effects of Mydriatic Eye Drops in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2022.
- Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:178-80.
- Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:S151-60.
- Akın O, Erdevi Ö, Bolat A, Sarıcı SÜ. Prematüre Bir Bebekte Midriyatik Göz Damlası Kullanımına Bağlı Gelişen Akut Gastrik Dilatasyon ve İleus Tablosu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2009;18:240-3.
- Seliniotaki AK, Prousalı E, Lithoxopoulou M, Kokkali S, Ziakas N, Soubasi V, et al. Alternative mydriasis techniques for retinopathy of prematurity screening. *Int Ophthalmol.* 2020;40:3613-9.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117:572-6.
- Sesham R, Puvanachandra N, Muthukumar P. Phenylephrine eye drops: a rare complication in preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F180.
- Bonthala S, Sparks JW, Musgrove KH, Berseth CL. Mydriatics slow gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr.* 2000;137:327-30.
- Chew C, Rahman RA, Shafie SM, Mohamad Z. Comparison of mydriatic regimens used in screening for retinopathy of prematurity in preterm infants with dark irides. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2005;42:166-73.
- Vicente GV, Bahri M, Palafoutas JJ, Wang H, Mehta N. A randomized controlled trial to determine the lowest effective dose for adequate mydriasis in premature infants. *J AAPOS.* 2012;16:365-9.
- Wood MG, Kaufman LM. Apnea and bradycardia in two premature infants during routine outpatient retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS.* 2009;13:501-3.
- Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:318-20.



# Türk Erişkin Nöroloji Uzmanlarında Tükenmişlik

## Burnout in Turkish Adult Neurology Specialists

Hasan Armağan UYSAL<sup>1</sup>, Ahmet Onur KESKİN<sup>2</sup>, Halil GÜLLÜOĞLU<sup>1</sup>, Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Point Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Tıp doktorlarında tükenmişlik hasta bakımını veya klinisyenin fiziksel performansını kötü etkileyebilir. Çalışmamızda Türk nöroloji uzmanlarındaki tükenmişlik oranını ve tükenmişlikle ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Türkiye'deki nöroloji uzmanları dahil edildi. Katılımcılardan çeşitli düşünce ve deneyimler ile ilişkili 33 sorudan oluşan bir anketi doldurmaları istendi. Katılımcılar sorulara şu şekilde cevap verdiler: Kesinlikle katılmıyorum, kısmen katılıyorum, katılıyorum, kuvvetle katılıyorum, kesinlikle katılıyorum. Sorunun anlamına göre (negatif veya pozitif), verilen cevap 1-5 arasında puanlandırıldı. Puanların toplamının maksimum (165) puana bölünmesiyle tükenmişlik oranı elde edildi.

**Bulgular:** Ortalama yaş 38,78 ( $\pm 8,42$ ) yıl, kadın/erkek oranı 461/255 olarak bulundu. Ortalama tükenmişlik oranı %46,73 ( $\pm 8,95$ ) idi. Erkek cinsiyet, akademisyenlik, akademik derecenin yüksek olması, tıp fakültesi hastanesinde çalışmak, düşük maaş, bekar olmak, ebeveyn olmamak, nöbet tutmak, icapçı olmamak veya yoğun bakım ünitesinde çalışmak daha yüksek tükenmişlik oranı ile ilişkili bulundu. Tükenmişlik oranı, yaş, muayene edilen hasta sayısı ve çalışma saatleri ile pozitif, yardımcı sağlık personeli veya nörolog sayısı ile negatif korelasyon içindeydi.

**Sonuç:** Bizim çalışmamız, Türk erişkin nöroloji uzmanlarından oluşan büyük bir örneklemede yüksek tükenmişlik oranını gösteren ilk çalışmadır. Erkek olmak, ileri yaş, akademisyen, profesör veya bekar olmak, ebeveyn olmamak, tıp fakültesi hastanesinde veya yoğun bakım ünitesinde çalışmak, düşük maaş, nöbet tutmak, yüksek hasta sayısı veya çalışma saati tükenmişlikle ilişkili görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tükenmişlik, nöroloji, Türk, nörolog

### ABSTRACT

**Aim:** Burnout in medical doctors may worse affect patient care or physical performance of clinician. We aimed to investigate the burnout ratio and the factors associated with burnout in Turkish neurology specialists.

**Materials and Methods:** The neurology specialists in Turkey were included in the study. The participants were asked to fill a questionnaire comprised of 33 questions regarding various thoughts and experiences. The participants gave a response to the questions as follows: strongly disagree, slightly agree, moderately agree, strongly agree, completely agree. According to the meaning value of the question (negative or positive meaning), the answer was given a point in a range of 1-5. Sum of points divided by the maximum point (165) gave a burnout ratio.

**Results:** The mean age was 38.78 ( $\pm 8.42$ ) years, and the female/male ratio was 461/255. The mean burnout ratio was found to be 46.73% ( $\pm 8.95$ ). Male sex, academic membership, higher academic degree, working in medical faculty hospital, lower salary, being single or nonparent, nightshift, absence of on call work, or working in the intensive care unit were detected to be associated with a higher burnout ratio. Burnout ratio was in positive correlation with age, number of patients examined, and duration of working hours, but in negative correlation with number of auxiliary staff or neurologists in hospital.

**Conclusion:** Our study is the first study to demonstrate a high burnout ratio in a large sample of Turkish adult neurology specialists. Being male, older, academician, professor, single or nonparent, working in medical faculty hospital or in intensive care, low salary, nightshift, and high patient number or working hours seem to be associated with burnout.

**Keywords:** Burnout, neurology, Turkish, neurologist

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hasan Armağan UYSAL, İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Point Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 555 570 30 45 **E-posta:** druyusalarmagan@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4867-304X

**Geliş tarihi/Received:** 30.04.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Tıp doktorlarında tükenmişlik, kişisel ruh sağlığını, hasta bakımını kötü etkileyebilir ve klinisyenin fiziksel performansını düşürebilir. Tükenmişlik, hekimlerin depresif ataklara ve belki de intihar davranışına yönelmelerine neden olabilir<sup>1,2</sup>. Önceki çalışmalar tükenmişliğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD) veya Çin'deki doktorların yarısından fazlasını etkileyebileceğini göstermiştir<sup>3,4</sup>. Tıbbi nörologların diğer birçok tıbbi uzmanlık alanıyla karşılaştırıldığında daha yüksek tükenmişlik oranlarına ve daha düşük memnuniyet oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir<sup>3,5,6</sup>.

Nörologlar arasındaki tükenmişliğin düşük maaş, iş-yaşam dengesi ve işin anlamından düşük memnuniyet, uzun klinik dokümantasyon ve şiddet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>3,7,8</sup>.

Daha önce yapılan çalışmalarda acil serviste çalışan Türk doktorlar arasında tükenmişliğin yüksek oranda görüldüğü gözlenmiştir<sup>9</sup>. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını, özellikle acil serviste, yataklı veya ayakta tedavi kliniklerinde veya yoğun bakım ünitelerinde çalışan Türk tıp doktorlarında tükenmişliği daha da artırmıştır<sup>10,11</sup>. Kişisel koruyucu ekipmanların değerlendirilmesindeki zorluğun yanı sıra, tek başına COVID-19 bakım ünitelerinde çalışmanın Türkiye'deki hekimler arasında tükenmişlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>10,11</sup>. Yapılan bir çalışmada, Filipinler'deki nöroloji asistanları arasında salgın sırasında tükenmişliğin yaygınlığının çok yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

COVID-19 salgını öncesinde yapılan bir araştırmaya göre Türkiye'deki hekimlerin %80'inden fazlası şiddete maruz kalmıştır<sup>13</sup>. Bu çalışmada sağlık birimlerindeki şiddetin tükenmişlikle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>13</sup>. Ancak Türk nörologlar arasında pandemi öncesi ve pandemi sırasında yapılan tükenmişlik çalışmaları sınırlıdır.

Türk nörologlarda iş yükünün, çalışma saatlerinin, hastane türünün, uzman olarak geçirilen sürenin, öğretim üyesi olarak çalışmanın veya maaş sorunlarının iş doyumunu veya tükenmişliğin ortaya çıkmasını etkileyebileceğini varsaydık. Türk yetişkin nöroloji uzmanları arasında tükenmişlik oranını ve tükenmişlikle ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Dizaynı

Bu prospektif gözlemsel çalışma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapıldı ve Hacettepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 25.09.2018 tarihinde, GO 18/898-05 onay numarası ile onaylandı. Çalışma, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklerde belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

### Çalışma Popülasyonu

Araştırmaya nörolog olarak adlandırılan nöroloji uzmanları katıldı. Türkiye'de nörolog olabilmek için tıp fakültesinden mezun olduktan sonra en az 5 yıllık nöroloji uzmanlık eğitiminin tamamlanması gerekmektedir. Katılımcılardan tükenmişliği değerlendirmek amacıyla yazarlar tarafından oluşturulan anketi doldurmaları istendi. Anket, Türkiye genelindeki devlet hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri ve tıp fakültesi hastanelerinde görev yapan nöroloji uzmanlarına fiziki olarak dağıtıldı. Türkiye'yi temsil edecek bir örneklem sunabilmek adına ülkemizdeki bu hastanelerin çoğunu dahil ettik. Bu anket çalışmasını Kasım 2018 ile Ocak 2020 arasında gerçekleştirdik.

Anketi doldurmak istemeyen nörologlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca eksik doldurulan anket formları da çalışmaya dahil edilmedi.

### Verilerin Toplanması

Katılımcıların demografik parametreleri (yaş ve cinsiyet), akademik durumları (akademik üye olup olmama), akademik dereceleri (uzman, doçent, profesör), çocuk doğurma durumları (ebeveyn veya ebeveyn olmayan) kaydedildi. Katılımcının çalıştığı hastanenin türü (devlet hastanesi, özel hastane, eğitim ve araştırma hastanesi veya tıp fakültesi hastanesi), nöroloji uzmanı olarak o kurumda çalışma süresi ve gece vardiyası, gece vardiyası sonrası izin durumu, icap nöbeti ya da yoğun bakımda çalışma gibi işe ait özellikler kaydedildi. Ayrıca katılımcının günlük muayene ettiği ortalama hasta sayısı, yardımcı personel sayısı, hastanedeki nörolog sayısı ve ortalama çalışma saati de kaydedildi.

### Tükenmişliğin Değerlendirilmesi

Katılımcıların tükenmişlik derecesini değerlendirmek için bir anket uyguladık. Çeşitli düşünce ve deneyimlere ilişkin 33 sorudan oluşan bir anket hazırladık. Katılımcılar sorulara şu şekilde yanıt vermişlerdir: Kesinlikle katılmıyorum, kısmen katılıyorum, katılıyorum, kuvvetle katılıyorum, kesinlikle katılıyorum. Cevaplar 1-5 puan aralığında değerlendirildi. Sorunun anlam değerine göre (olumlu ya da olumsuz anlam) cevaba puan verildi. Puanların toplamının maksimum puana (165) bölünmesiyle tükenmişlik oranı elde edildi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences 27.0 yazılımı (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Francia testi kullanılarak değerlendirildi. İki denli bağımsız grubun niceliksel değişkenlere göre karşılaştırılmasında post hoc analiz için Dunn testi ile birlikte Monte Carlo simülasyonlu Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. İki bağımsız grubun niceliksel

değişkenlere göre karşılaştırılmasında Monte Carlo simülasyonu ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonları analiz etmek için Spearman's Rho testi uygulandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki nedenselliği matematiksel model olarak ortaya koymak için Ensemble Machine Learning yöntemlerinden biri olan Boosting/Bagging linear regresyon analizleri uygulandı. Tahmin değerini artırmak için otomatik veri hazırlama adımları (ölçüm seviyesinin ayarlanması, Aykırı değer ve eksik değer işleme, denetimli birleştirme, aykırı değer ve eksik değer işleme ve denetimli birleştirme) kullanıldı. Model seçim yöntemi olarak Best subsets/Forward stepwise yönteminde bilgi kriteri (AICC) yöntemi tercih edildi. Yüksek doğrulukta sonuçlar elde edilemediği için raporlanmadı. Tablolarda niceliksel değişkenler ortalama (standart sapma), medyan (minimum-maksimum) ve medyan (1. çeyrek-3. çeyrek) değerleri olarak, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 38,78 ( $\pm 8,42$ ) yıldır. Kadın/erkek oranı 461/255 idi. Katılımcıların %80'i öğretim üyesi değildi ve %30,3'ünün aylık maaşı 50.000 Türk Lirası'nın üzerindeydi. Ortalama tükenmişlik oranı %46,73 ( $\pm 8,95$ ), ortalama çalışma saati 9,02 ( $\pm 3,30$ ) saat, ortalama günlük muayene edilen hasta sayısı 40 (5-120) idi (Tablo 1).

Anketteki her bir maddeye verilen yanıtların sayısı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Erkek cinsiyet, akademik üyelik, yüksek akademik derece, tıp fakültesi hastanesinde çalışma, düşük maaş, bekar olma veya ebeveyn olmama, gece vardiyası, icap nöbeti veya yoğun bakım ünitesinde çalışma daha yüksek tükenmişlik oranıyla ilişkilendirildi. Tükenmişlik oranı yaş, muayene edilen hasta sayısı ve çalışma süresi ile pozitif, hastanedeki yardımcı personel veya nörolog sayısı ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Erkek, yaşlı, akademisyen, profesör, bekar olma veya ebeveyn olmama, tıp fakültesi hastanesinde veya yoğun bakımda çalışıyor olma, düşük maaş, gece vardiyası, hasta sayısının veya çalışma saatlerinin fazla olmasının tükenmişlik oranının yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu bulduk.

ABD'deki nöroloji asistanları ve meslektaşları arasında yürütülen bir çalışmada, iş-yaşam dengesinden, işin anlamından yüksek tatmin veya ileri yaş daha az tükenmişlik ile ilişkilendirilmiştir<sup>3</sup>. Yaşın tükenmişlik üzerindeki etkisini değerlendirmek için geniş bir yaş aralığında, hem düşük hem de yüksek deneyime sahip klinisyenlerden oluşan bir grupta değerlendirmek daha doğru

olacaktır. İleri yaşın daha fazla tükenmişlik ile ilişkili olduğunu bulduk, ancak hem yeni uzmanlardan hem de profesörlerden oluşan nöroloji uzmanlarını çalışmamıza dahil ettik. ABD'de hem uzmanların hem de asistanların katıldığı geniş bir araştırma, çalışma saatlerinin, hasta sayısının, nöbetçi çalışmanın ve evrak işinin yüksek tükenmişlik riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>14</sup>. Ancak yaşın daha düşük tükenmişlik riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yaş ile tükenmişlik riski arasındaki ilişkideki farklılıklar, ulusal politikalardan etkilenebilecek iş koşulları ve tatmin düzeyindeki farklılıklarla açıklanabilir. Nöroloji uzmanı olarak geçirilen ortalama sürenin tükenmişlik oranıyla ilişkili olmadığını bulduk. Öğretim üyesi veya profesör olmak, maaş, medeni durum veya çağrı üzerine çalışmak tükenmişliği etkileyebilir. Yaşın tükenmişlik oranına etki eden tüm bu faktörlerle etkileşim içinde olan karmaşık bir faktör olabileceğini düşünüyoruz.

Nörologlardaki tükenmişliği analiz eden bir dizi çalışmada cinsiyet farklılıkları araştırılmıştır<sup>15,16</sup>. Çinli nörologlar üzerinde yapılan geniş bir çalışmada, kadın nörologların daha genç oldukları, daha düşük bir oranının evli veya çocuk sahibi oldukları, daha az üst düzey görev üstlendiği, ancak çalışma saatleri ve icap nöbetlerinin cinsiyete göre farklılık göstermediği ortaya konulmuştur<sup>15</sup>. Çok değişkenli analiz, tükenmişliğe ilişkin risk faktörlerinin kadın ve erkeklerde benzer olduğunu göstermiştir. ABD'li nörologlar arasında daha önce yapılan bir araştırma, çalışma saatleri, icap nöbetiyle çalışma veya hasta hacminin cinsiyetten bağımsız olmasına rağmen kadın nörologların iş yüküne ilişkin daha olumsuz yorumlar yaptığını ortaya çıkarmıştı<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda önceki çalışmaların aksine kadınların çoğunluğu (kadın/erkek oranı: 1,8) gözlemlendi<sup>14,16</sup>. Erkek cinsiyetin daha yüksek tükenmişlik oranıyla ilişkili olduğunu gösterdik, ancak akademik veya iş özelliklerindeki cinsiyet farklılıklarını incelemedik. Maaş veya öğretim üyesi olarak temsil konusundaki farklılıkların, ABD'de kadın nörologların azalmasında önemli bir faktör olduğu bulunmuştur<sup>7</sup>. Ebeveyn olmanın tükenmişlik oranını azalttığını tespit ettik. ABD'deki kadın nörologları analiz eden çevrimiçi bir anket, kişisel olarak bildirilen cinsiyet ayrımcılığının veya daha fazla çocuk sahibi olmanın tükenmişlik ve memnuniyetsizlikle ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>17</sup>. Japon nörologlar arasında erkeklerde çalışma saatlerinin daha fazla olduğu, ancak kadın nörologlarda ev işi yükünün daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>18</sup>. Ankette yer alan ifadelerle göre Türk nörologlar arasında kariyer memnuniyetsizliğinin yüksek olduğunu gözlemledik.

Çalışma saatlerinin tükenmişlik oranını artırabileceğini bulduk. Evrak işi gibi çalışma saatlerinin uzamasının gerçek nedenini spesifik olarak incelemedik, ancak hasta sayısının fazla olması muhtemelen bunu artırabilir. Önceki çalışmalarda, evrak işi yükünün ve hasta sayısının daha yüksek çalışma saatleri, kötü iş-yaşam dengesi ve daha yüksek tükenmişlik riski ile ilişkili

**Tablo 1. Katılımcıların demografik ve iş özellikleri**

		n (%)
<b>Cinsiyet</b>		
	Erkek	255 (35,6)
	Kadın	461 (64,4)
<b>Akademik statü</b>		
	Öğretim üyesi	143 (20,0)
	Öğretim üyesi değil	573 (80,0)
<b>Akademik derece</b>		
	Uzman	622 (86,9)
	Doçent	60 (8,4)
	Profesör	34 (4,7)
<b>Hastane</b>		
	Devlet hastanesi	262 (36,6)
	Özel hastane	159 (22,2)
	Eğitim ve araştırma hastanesi	140 (19,6)
	Tıp fakültesi hastanesi	155 (21,6)
<b>Aylık maaş*</b>		
	<7500 TL	46 (6,4)
	7500-12500 TL	453 (63,3)
	12500-20000 TL	185 (25,8)
	>20000 TL	32 (4,5)
Medeni durumu (evli)		521 (72,8)
Çocuk doğurma (ebeveyn)		461 (64,4)
Gece vardiyası (mevcut)		328 (45,8)
Gece vardiyasından sonra işten izin alma (mevcut)		100 (14,0)
İcap nöbeti (mevcut)		478 (66,8)
Yoğun bakım ünitesinde çalışma (mevcut)		539 (75,3)
	<b>Ortalama (SS)</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	38,78 (8,42)	38 (25-65)
<b>Tükenmişlik oranı</b>	46,73 (8,95)	46,67 (27,88-76,36)
<b>Günlük muayene edilen hasta sayısı ortalaması</b>	47,99 (29,78)	40 (5-120)
<b>Uzman olarak geçirilen süre (yıl)</b>	10,45 (7,04)	9 (1-35)
<b>Yardımcı personel sayısı</b>	2,61 (1,22)	2 (1-5)
<b>Hastanedeki nörolog sayısı</b>	6,17 (6,31)	4 (1-30)
<b>Çalışma saati süresi</b>	9,02 (3,30)	8 (5-36)
*2018-2020 yılları arasındaki maaşları göstermektedir. TL: Türk Lirası, SS: Standart sapma, min-maks: Minimum-maksimum		

olduğu bulunmuştur<sup>14,16,19</sup>. Ayrıca yardımcı personel veya nörolog sayısının azlığının tükenmişlik oranını artırabileceğini de ortaya çıkardık. Yeterli sayıda personelin bulunmaması, hem büro işlerini, hem de hasta sayısını, çalışma saatlerini ya da gece vardiyası sıklığını artırabilir ve bu da tükenmişlik riskinin artmasına yol açabilir. Yetersiz personelin tükenmişlikle ilişkili olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>3,16</sup>. Hem mevcut

hem de önceki çalışmalarda araştırılan tükenmişlikle ilişkili faktörlerin birbirinden bağımsız olmadığı görülmektedir<sup>14,16,19</sup>. Artan çalışma saatlerinin dokümantasyon çalışmasıyla da ilişkili olabileceğini düşündük, ancak bu durumu değerlendirmedik. Daha önce yapılan bir çalışmada dokümantasyon işleri veya bunun için fazla zaman gerekliliği tükenmişlik açısından önemli bir sorun olarak gösterilmiştir<sup>17</sup>.



**Tablo 2. Katılımcıların ankete verdikleri yanıtlar**

	Kesinlikle katılmıyorum	Kısmen katılıyorum	Katılıyorum	Kuvvetle katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
Nörologların iş yükü ağırdır.	5 (0,7)	0 (0,0)	23 (3,2)	122 (17,0)	566 (79,1)
Maaş ödemeleri gecikiyor.	269 (37,6)	158 (22,1)	171 (23,9)	66 (9,2)	52 (7,3)
Kişilerarası uyumsuzluk iş birliği yapma kararını etkiler.	8 (1,1)	8 (1,1)	98 (13,7)	256 (35,8)	346 (48,3)
Sağlık çalışanları hastanelerde şiddete maruz kalıyor.	0 (0,0)	5 (0,7)	42 (5,9)	224 (31,3)	445 (62,2)
Sağlık çalışanlarına sözlü hakaret ediliyor.	0 (0,0)	5 (0,7)	58 (8,1)	168 (23,5)	485 (67,7)
Çoğu zaman rapor edilmekten endişeleniyorum.	21 (2,9)	45 (6,3)	236 (33,0)	143 (20,0)	271 (37,8)
Meslek kuruluşlarının nörologları yeterince temsil ettiğine inanıyorum.	293 (40,9)	156 (21,8)	120 (16,8)	59 (8,2)	88 (12,3)
Fazladan iş yapmamak benim için sorun.	106 (14,8)	99 (13,8)	197 (27,5)	142 (19,8)	172 (24,0)
Hastalarımın nöroloji bilgisi yetersiz.	0 (0,0)	10 (1,4)	120 (16,8)	323 (45,1)	263 (36,7)
Medyada çıkan haberlerin hastalarımı ilişkilerimi olumsuz etkilediğine inanıyorum.	0 (0,0)	12 (1,7)	82 (11,5)	280 (39,1)	342 (47,8)
Bana sıkıntı yaratan hastalarla ilgilenmek zorunda kaldığım için rahatsız oluyorum.	6 (0,8)	18 (2,5)	44 (6,1)	104 (14,5)	544 (76,0)
Bürokratik işler hastalara yeterli zaman ayırmamı engelliyor.	0 (0,0)	20 (2,8)	120 (16,8)	198 (27,7)	378 (52,8)
Endikasyon dışı rapor ve ilaç talepleri beni rahatsız ediyor.	6 (0,8)	12 (1,7)	52 (7,3)	110 (15,4)	536 (74,9)
İzin alma konusunda sorunlar yaşıyorum.	40 (5,6)	94 (13,1)	214 (29,9)	152 (21,2)	216 (30,2)
Aldığım klinik uygulama eğitiminin yeterli olduğuna inanıyorum.	36 (5,0)	36 (5,0)	209 (29,2)	358 (50,0)	77 (10,8)
Nörologların iş tatmini dikkate alınmaktadır.	400 (55,9)	175 (24,4)	50 (7,0)	4 (0,6)	87 (12,2)
Hastalar nörologlara saygı duymaktadır.	81 (11,3)	159 (22,2)	303 (42,3)	169 (23,6)	4 (0,6)
Yönetici pozisyonundaki nörologların görev ve yetkileri belirlenmiştir.	201 (28,1)	197 (27,5)	245 (34,2)	57 (8,0)	16 (2,2)
Diğer hastanelerde yapılan testleri elektronik olarak inceleyebilmeliyim.	8 (1,1)	4 (0,6)	20 (2,8)	72 (10,1)	612 (85,5)
Kayıtlı hastalarımın yeterince zaman ayırabiliyorum.	207 (28,9)	172 (24,0)	196 (27,4)	127 (17,7)	14 (2,0)
Poliklinikte ekstra zaman ayırıp bekleyen hastalarla ilgileniyorum.	42 (5,9)	62 (8,7)	155 (21,6)	266 (37,2)	191 (26,7)
Mesleki eğitimime yeterli zaman ayırabiliyorum.	272 (38,0)	201 (28,1)	162 (22,6)	73 (10,2)	8 (1,1)
Hastalarımın bana güvendiğine inanıyorum.	28 (3,9)	44 (6,1)	121 (16,9)	415 (58,0)	108 (15,1)
Nöroloji kariyerim açısından umut verici bir gelecek öngörüyorum.	293 (40,9)	134 (18,7)	137 (19,1)	118 (16,5)	34 (4,7)
Nörologlar Türk Nöroloji Derneği ile uyum içinde çalışmaktadırlar.	154 (21,5)	241 (33,7)	210 (29,3)	82 (11,5)	29 (4,1)
Performans sisteminden memnunuz.	602 (84,1)	72 (10,1)	34 (4,7)	8 (1,1)	0 (0,0)
Eğer bana bir şans daha verilse tekrar nörolog olmak isterim.	270 (37,7)	72 (10,1)	161 (22,5)	102 (14,2)	111 (15,5)
Çocuğumun doktor olmasını isterim.	449 (62,7)	124 (17,3)	62 (8,7)	38 (5,3)	43 (6,0)
Çocuğumun nörolog olmasını isterim.	517 (72,2)	82 (11,5)	78 (10,9)	20 (2,8)	19 (2,7)
Kendime vakit ayırabiliyorum.	341 (47,6)	218 (30,4)	127 (17,7)	16 (2,2)	14 (2,0)
İşyerinde kendimi ifade etme fırsatı buluyorum ve yeteneklerime uygun görevler alıyorum.	215 (30,0)	169 (23,6)	169 (23,6)	128 (17,9)	35 (4,9)
Üstlerim beni işyerinde fiziksel, sözlü veya haklarıma yönelik kötü muameleye maruz bırakmıyor.	104 (14,5)	146 (20,4)	235 (32,8)	154 (21,5)	77 (10,8)
Çalıştığım kurum, fazla mesaim sonucunda hak ettiğim geliri (ek ücret/hak edimi) hiçbir kesinti olmaksızın bana ödüyor.	241 (33,7)	190 (26,5)	139 (19,4)	104 (14,5)	42 (5,9)

**Tablo 3. Tükenmişlik oranının katılımcıların demografik ve iş özellikleri ile ilişkisi**

		n		Tükenmişlik oranı Medyan (q1-q3)	p
<b>Cinsiyet</b>					<b>0,002<sup>u</sup></b>
	Erkek	255		47,27 (41,21-55,76)	
	Kadın	461		46,06 (39,39-52,73)	
<b>Akademik statü</b>					<b>&lt;0,001<sup>u</sup></b>
	Öğretim üyesi	143		51,52 (47,27-56,36)	
	Öğretim üyesi değil	573		45,45 (38,79-52,12)	
<b>Akademik derece</b>					<b>&lt;0,001<sup>k</sup></b>
	Uzman	622	A	45,45 (39,39-52,12) <sup>A, B</sup>	
	Doçent	60	B	52,12 (47,27-56,36)	
	Profesör	34	C	53,94 (51,52-56,36)	
<b>Hastane</b>					<b>&lt;0,001<sup>k</sup></b>
	Devlet hastanesi	262	A	44,85 (39,39-47,88)	
	Özel hastane	159	B	46,67 (38,18-54,55)	
	Eğitim ve araştırma hastanesi	140	C	46,36 (40,61-52,12)	
	Tıp fakültesi hastanesi	155	D	53,33 (49,09-56,36) <sup>A, B, C</sup>	
<b>Aylık Maaş</b>					<b>&lt;0,001<sup>k</sup></b>
	<30000 TL	46	A	50,91 (37,58-61,82)	
	30000-50000 TL	453	B	45,45 (39,39-52,73) <sup>C</sup>	
	50000-80000 TL	185	C	49,09 (46,06-55,15)	
	>80000 TL	32	D	39,39 (37,58-43,94) <sup>A, B, C</sup>	
<b>Medeni durum</b>					<b>&lt;0,001<sup>u</sup></b>
	Evli	521		45,45 (39,39-52,73)	
	Bekar	195		50,3 (44,85-54,55)	
<b>Çocuk doğurma</b>					
	Ebeveyn	461		44,24 (38,18-52,12)	
	Ebeveyn değil	255		49,7 (45,45-55,15)	
<b>Gece vardiyası</b>					<b>0,001<sup>u</sup></b>
	Var	328		47,27 (41,21-55,15)	
	Yok	388		45,45 (38,79-52,73)	
<b>Gece vardiyasından sonra işten izin alma</b>					0,402 <sup>u</sup>
	Var	100		46,66 (40-52,73)	
	Yok	616		46,67 (39,39-53,94)	
<b>İcap nöbeti</b>					<b>0,004<sup>u</sup></b>
	Var	478		46,06 (39,39-52,12)	
	Yok	238		48,785 (39,39-55,15)	
<b>Yoğun bakım ünitesinde çalışma</b>					<b>0,002<sup>u</sup></b>
	Var	539		49,09 (43,64-56,36)	
	Yok	177		46,06 (39,39-52,73)	
				<b>r</b>	
<b>Günlük muayene edilen hasta sayısı ortalaması</b>		716		<b>0,272</b>	<b>&lt;0,001<sup>s</sup></b>
<b>Uzman olarak geçirilen süre (yıl)</b>		716		<b>-0,062</b>	0,097 <sup>s</sup>
<b>Yardımcı personel sayısı</b>		716		<b>-0,170</b>	<b>&lt;0,001<sup>s</sup></b>
<b>Hastanedeki nörolog sayısı</b>		716		<b>-0,233</b>	<b>&lt;0,001<sup>s</sup></b>
<b>Yaş (yıl)</b>		716		<b>0,074</b>	<b>0,048<sup>s</sup></b>
<b>Çalışma saati süresi</b>		716		<b>0,182</b>	<b>&lt;0,001<sup>s</sup></b>
<b>Aylık maaş</b>		716		<b>0,064</b>	0,085 <sup>s</sup>

<sup>u</sup> Mann-Whitney U testi (Monte Carlo), <sup>k</sup>Kruskal-Wallis testi (Monte Carlo); post-hoc test: Dunn's test, <sup>s</sup>Spearman's rho test, r: Korelasyon katsayısı, q1: 1. çeyrek, q3: 3. çeyrek, <sup>A, B, C, D</sup>İlgili alt gruplara göre anlamlılığı ifade etmektedir

Mevcut çalışmada günlük hasta sayısı 5-120 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık, farklı hastane türlerinin dahil edilmesinden ve hem öğretim üyelerinin hem de uzmanların kapsanmasından kaynaklanmış olabilir. Bir nöroloğun bir günde bu kadar çok hastayı muayene etmesi için aralığın üst sınırı son derece yüksekti. Çin'de araştırılan bir tükenmişlik çalışmasında da yıllık muayene edilen hasta sayısının yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Bu çalışmada nörologlarda hasta sayısının tükenmişlik ile ilişkisi de gösterilmiştir. Devlet hastanesinde çalışmanın da tükenmişlik açısından risk oluşturduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Bulgularımıza göre tıp fakültesi hastanesinde çalışmanın devlet hastanesi veya eğitim ve araştırma hastanesinde çalışmaya göre daha yüksek tükenmişlik oranıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Bu farklılık Türkiye'deki hastaneler arasında maaş, çalışma saatleri veya hasta sayılarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız Türk yetişkin nöroloji uzmanlarından oluşan geniş bir örnekleme tükenmişlik oranının analiz edildiği ilk çalışmadır. İcap nöbeti yerine gece vardiyasının daha yüksek tükenmişlik oranıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkardık. Ancak başka bir ülkedeki nörologlar arasında icap nöbetinin tükenmişlik açısından bir risk faktörü olduğu görülmektedir<sup>4</sup>. Bu durum aynı zamanda sağlık çalışanlarına yönelik uygulanan farklı politikalarından da kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda gece vardiyası sonrası izin durumunun tükenmişlik oranını etkilemediği görüldü. Bildiğimiz kadarıyla daha önce böyle bir parametreyi içeren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bunun açıklaması, gece vardiyasından sonra izinli olmanın diğer ülkelerde rutin bir prosedür olabileceği olabilir.

Aylık maaşın >80.000 Türk Lirası olmasının daha düşük tükenmişlik oranlarıyla ilişkili olduğunu gösterdik. Ancak Türk nörologların çok az bir kısmı böyle bir maaş alıyor. Çin veya ABD gibi diğer ülkelerde de nörologlar arasında düşük gelirin tükenmişlik için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir<sup>4,7</sup>. Nörologların ABD'deki tıp uzmanlıkları arasında en az maaş alanlardan biri olduğu rapor edilmiştir<sup>7</sup>. Aslında bir nöroloğun satın alma gücünün değerlendirilmesinin Türk nörologlarını diğer ülkelerdeki nörologlarla karşılaştırma açısından daha önemli olabileceğini düşündük. Ancak bunun için farklı bir çalışma gerekmektedir.

COVID-19 salgını sırasında nöroloji asistanları arasındaki tükenmişliği araştıran bir çalışmada tükenmişlik sıklığının son derece yüksek (%94) olduğu bulunmuştur<sup>12</sup>. Nöroloji uzmanları arasındaki tükenmişliği COVID-19 salgınından bağımsız olarak analiz ettik.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hem öğretim üyeleri hem de üye olmayanlar dahil olmak üzere yalnızca nöroloji uzmanlarını analiz ettik ve asistanları hariç tuttuk. Bildiğimiz kadarıyla gece vardiyasından sonra

işten ayrılma durumu, nörologlar arasında tükenmişlik oranını etkileyebilecek bir parametre olarak ilk kez incelenmiştir. Analizimiz COVID-19 salgınından bağımsız olarak gerçekleştirildi.

### SONUÇ

Kadın ve erkek nöroloji uzmanları arasında tükenmişlik oranının yüksek olduğunu ve erkek, yaşlı, akademisyen, profesör, bekar olma veya ebeveyn olmama, tıp fakültesi hastanesinde veya yoğun bakımda çalışma, düşük maaş, gece vardiyası, hasta sayısı veya çalışma saatlerinin yüksek olmasının daha yüksek tükenmişlik oranıyla ilişkili olduğunu bulduk. Tükenmişlik oranı birbiriyle etkileşim halinde olan birçok faktörden etkilenmektedir ve tükenmişliğin hem nörolog hem de hasta sağlığı üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu popülasyonda bu faktörlerin önlenmesi veya azaltılması için ulusal politikalar önem kazanmaktadır.

### Teşekkür

Çalışmanın tasarımı ve katkılarından dolayı Türk Nöroloji Derneği Genç Nörologlar Çalışma Grubu'na teşekkür ederiz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu prospektif gözlemsel çalışma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapıldı ve Hacettepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 25.09.2018 tarihinde, GO 18/898-05 onay numarası ile onaylandı.

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: H.A.U., F.G.Y.S., Dizayn: A.O.K., H.G., H.A.U., F.G.Y.S., Veri Toplama veya İşleme: A.O.K., H.G., Analiz veya Yorumlama: A.O.K., H.G., H.A.U., F.G.Y.S., Literatür Arama: A.O.K., H.G., H.A.U., F.G.Y.S., Yazan: A.O.K., H.G., H.A.U., F.G.Y.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

- Shanafelt TD, Balch CM, Dyrbye L, Bechamps G, Russell T, Satele D, et al. Special report: suicidal ideation among American surgeons. Arch Surg. 2011;146:54-62.
- Center C, Davis M, Detre T, Ford DE, Hansbrough W, Hendin H, et al. Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. JAMA. 2003;289:3161-6.

3. Levin KH, Shanafelt TD, Keran CM, Busis NA, Foster LA, Molano JRV, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurology residents and fellows in 2016. *Neurology*. 2017;89:492-501.
4. Zhou X, Pu J, Zhong X, Zhu D, Yin D, Yang L, et al. Burnout, psychological morbidity, job stress, and job satisfaction in Chinese neurologists. *Neurology*. 2017;88:1727-35.
5. Shanafelt TD, Boone S, Tan L, Dyrbye LN, Sotile W, Satele D, et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med*. 2012;172:1377-85.
6. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, Sinsky C, Satele D, Sloan J, et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1600-13.
7. Hasan TF, Turnbull MT, Vatz KA, Robinson MT, Mauricio EA, Freeman WD. Burnout and attrition: Expanding the gender gap in neurology? *Neurology*. 2019;93:1002-8.
8. Rodríguez-Fernández JM, Loeb JA, Hier DB. It's time to change our documentation philosophy: writing better neurology notes without the burnout. *Front Digit Health*. 2022;4:1063141.
9. Erdur B, Ergin A, Yüksel A, Türkçüer İ, Ayrık C, Boz B. Assessment of the relation of violence and burnout among physicians working in the emergency departments in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015;21:175-81.
10. Tarhan Ş, Ömeroğlu Şimşek G, Direk Tecirli N, Uçan ES, Atik M, İtil BO, et al. Facing the Pandemic: Burnout in Physicians in Turkey. *Turk Thorac J*. 2021;22:439-45.
11. Uz B, Savaşan E, Soğançlı D. Anxiety, Depression and Burnout Levels of Turkish Healthcare Workers at the End of the First Period of COVID-19 Pandemic in Turkey. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20:97-108.
12. Turalde CWR, Espiritu AI, Macinas IDN, Jamora RDG. Burnout among neurology residents during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional study. *Neurol Sci*. 2022;43:1503-11.
13. Çevik M, Gümüştakim RŞ, Bilgili P, Ayhan Başer D, Doğaner A, Saper SHK. Violence in healthcare at a glance: The example of the Turkish physician. *Int J Health Plann Manage*. 2020;35:1559-70.
14. Busis NA, Shanafelt TD, Keran CM, Levin KH, Schwarz HB, Molano JR, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. *Neurology*. 2017;88:797-808.
15. Pu J, Zhou X, Zhu D, Zhong X, Yang L, Wang H, et al. Gender differences in psychological morbidity, burnout, job stress and job satisfaction among Chinese neurologists: a national cross-sectional study. *Psychol Health Med*. 2017;22:680-92.
16. LaFaver K, Miyasaki JM, Keran CM, Rheaume C, Gulya L, Levin KH, et al. Age and sex differences in burnout, career satisfaction, and well-being in US neurologists. *Neurology*. 2018;91:e1928-41.
17. Moore LR, Ziegler C, Hessler A, Singhal D, LaFaver K. Burnout and Career Satisfaction in Women Neurologists in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28:515-25.
18. Burnout in Japanese neurologists: comparison of male and female physicians]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2021;61:219-27.
19. Miyasaki JM, Rheaume C, Gulya L, Ellenstein A, Schwarz HB, Vidic TR, et al. Qualitative study of burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. *Neurology*. 2017;89:1730-8.



# Sıçanlarda Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine PDE 5 İnhibitörü-Avanafilin Etkisi

## Effect of PDE 5 Inhibitor-Avanafil on Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

✉ Tuğba Nurcan YÜKSEL<sup>1</sup>, ✉ Zekai HALICI<sup>2</sup>, ✉ Cihangir KAYA<sup>3</sup>, ✉ Ayşe BOZKURT<sup>4</sup>, ✉ Taha TAVACI<sup>5</sup>, ✉ Maide Sena CİVELEK<sup>6</sup>, ✉ Bengül ÖZDEMİR<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı-Klinik Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Teşhis Departmanı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>5</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>6</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>7</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Renal iskemi-reperfüzyon hasarı (RI/RI) başta böbrek olmak üzere birçok organa zarar verir. Fosfodiesteraz (PDE) 5 inhibitörleri, antioksidan ve anti-enflamatuvar etkilere sahiptir. Avanafil (AVA), daha yüksek PDE izoform seçiciliğine sahip ikinci nesil bir PDE 5 inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı sıçanlarda RI/RI üzerine AVA'nın etkilerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kırk sıçan rastgele beş gruba (n=8) ayrıldı: Kontrol; AVA 10 mg/kg; RI/RI; RI/RI + 5 mg/kg AVA ve RI/RI + 10 mg/kg AVA. RI/RI sıçan modeli, renal arter klemplenerek oluşturuldu. Renal arter klempleme ile 45 dakika renal iskemi indüksiyonu ve ardından 24 saat reperfüzyon için akut bir cerrahi deney yapıldı. AVA, iskemiden 6 ve 1 saat önce oral olarak sonda ile uygulandı. Yirmi dört saatlik reperfüzyondan sonra moleküler ve biyokimyasal inceleme için böbrek dokuları çıkarıldı. Böbrek dokuları biyokimyasal [ELISA ile malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH)], moleküler [qRT-PCR ile IL-1 $\beta$ , nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B), and tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) mRNA gen ekspresyonları] ve histopatolojik (Harris hematoksilen ve eosin Y ile boyama) olarak incelendi.

**Bulgular:** AVA uygulaması, RI/RI'nin sebep olduğu MDA ve GSH düzeylerindeki değişiklikleri iyileştirdi. AVA tedavisi iskemi/reperfüzyon hasarından kaynaklanan böbrek dokularındaki IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  mRNA gen ekspresyonlarındaki artışı düzeltti. AVA uygulaması renal iskemi reperfüzyonun neden olduğu böbrek dokularındaki histopatolojik hasarı iyileştirdi. Ayrıca kontrol grubuna en yakın değerler RI/RI'li sıçanlara 10 mg/kg AVA uygulanması ile elde edildi.

**Sonuç:** AVA uygulaması, iskemi/reperfüzyon hasarında önemli olabilecek oksidatif stresi ve enflamatuvar kaskadları hafifleterek RI/RI kaynaklı doku hasarını iyileştirmiştir. Bu bulgular, RI/RI'yi tedavi etmek için AVA kullanımına ilişkin mekanik bir temel sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-enflamatuvar, antioksidan, avanafil, fosfodiesteraz 5 inhibitörü, renal iskemi/reperfüzyon hasarı

### ABSTRACT

**Aim:** Renal ischemia-reperfusion injury (RI/RI) damages many organs, especially the kidney. Phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitors has antioxidant and anti-inflammatory effects. Avanafil (AVA) is a second-generation PDE 5 inhibitor with greater PDE isoform selectivity. The aim of this study is to investigate the effects of AVA on RI/RI in rats.

**Materials and Methods:** Forty rats were randomly divided into five groups (n=8): Sham; AVA 10; RI/RI; RI/RI + 5 mg/kg AVA, and RI/RI + 10 mg/kg AVA. RI/RI in rats was established by clamping renal artery. An acute surgical experiment was performed for the induction of renal ischemia

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tuğba Nurcan YÜKSEL, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

**Tel.:** +90 546 573 81 41 **E-posta:** tnyuksel@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5092-1674

**Geliş tarihi/Received:** 04.06.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



for 45 min by renal artery clamping followed by reperfusion for 24 h. Kidney tissues were investigated biochemically [malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) with ELISA], molecularly [relative quantification of IL-1 $\beta$ , nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) mRNA gene expression with qRT-PCR], and histopathologically (staining with Harris hematoxylin and eosin Y).

**Results:** AVA administration ameliorated disturbances in MDA and GSH levels caused by RI/RI. AVA treatment improved the increase in the mRNA expressions of IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B, and TNF- $\alpha$  in kidney tissues induced ischemia/reperfusion injury. AVA administration ameliorated histopathologic injury in kidney tissues caused by renal ischemia reperfusion. Moreover, the values closest to those of the sham group were obtained by administering 10 mg/kg AVA to rats with RI/RI.

**Conclusion:** AVA administration improved renal ischemia/reperfusion-induced tissue injury by alleviating oxidative stress and inflammatory cascades that could be important in ischemia-reperfusion injury. These findings may provide a mechanistic basis for using AVA to treat RI/RI.

**Keywords:** Anti-inflammatory, antioxidant, avanafil, phosphodiesterase 5 inhibitor, renal ischemia/reperfusion injury

## GİRİŞ

Böbrekler vücutta en çok kan alışverişi olan organlardan biridir ve bu da onları kan perfüzyonundaki değişikliklere karşı son derece savunmasız hale getirmektedir<sup>1</sup>. Fizyolojik işlevlerde önemli bir rol oynarlar<sup>2</sup>. İskemi/reperfüzyon durumunda, hem moleküler hem de hücresele olaylar, reaktif oksijen türlerini (ROS) serbest bırakarak, sitokinlerin etkilerini güçlendirip lökositleri toplayarak dokuların normal fonksiyonunu bozan bir enflamatuvar kaskadı başlatır. Reperfüzyon, iskemik dokuya adenozin trifosfat sentezi için substrat ve oksijen sağlayan kritik bir süreçtir. Bununla birlikte ilave ROS üreterek doku hasarını şiddetlendirir<sup>3</sup>. Aşırı ROS üretimi, ROS'un tetiklemesiyle anormal sinyal yolları ile renal iskemi-reperfüzyon hasarına (RI/RI), enflamatuvar infiltrasyona, hücresele bozukluğa ve renal hücre ölümüne neden olur<sup>4</sup>. Ayrıca, giderek artan kanıtlara göre, reperfüzyon süresi ve yeniden oksijenlenme aşaması böbrek üzerindeki olumsuz etkilerin temel nedenleridir<sup>5</sup>. RI/RI bir enfarktüs, sepsis veya organ nakli sonrasında ortaya çıkabilir ve ROS, kemokinler, proenflamatuvar sitokinler ve lökositleri içeren bir enflamatuvar kaskadı aktive ederek doku hasarını büyütür<sup>6</sup>. Üretilen ROS, lipid peroksidasyonunu tetikler [son ürün olarak üretilen malondialdehit (MDA) ile]<sup>7</sup>. Lipid oksidasyonu ile artan MDA seviyeleri hücre zarı fonksiyonlarına ve hücresele bütünlüğe zarar verir<sup>8,9</sup>. Glutatyon (GSH) gibi enzimatik olmayan bileşiklerin konsantrasyonlarının artırılması, oksidatif hasara karşı hücresele savunma sistemini uyarır<sup>10</sup>. Ayrıca I/R kaynaklı ROS üretimi NF- $\kappa$ B'nin<sup>11</sup> aktivasyonuna neden olur. Nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu artırır<sup>12</sup>. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve diğer enflamatuvar belirteçlerin üretimini teşvik ederek doku ve organlara verilen zararı şiddetlendirebilir<sup>13</sup>. Böylece RI/RI'da birçok farklı enflamatuvar mediatör rol alır. Sonuç olarak, anti-oksidatif ve anti-enflamatuvar dahil olmak üzere çok sayıda etkiye sahip olan ve tübüler nekroz özelliklerini inhibe eden farmakolojik ajanlar, böbrek dokusu hasarını önlemek için umut verici bir yaklaşım olabilir.

Fosfodiesteraz (PDE) 5 inhibitörleri, erektil disfonksiyonun yanı sıra prostat hiperplazisi, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı

gibi diğer birçok hastalığın yaygın olarak kullanılan birincil tedavisidir<sup>14</sup>. Klinik öncesi çalışmalar, PDE 5 inhibisyonunun böbreklerdeki oksidatif ve enflamatuvar hasarı azaltabildiğini, bunun sonucunda albüminüri, glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofinin azalmasına ve genel olarak glomerülosklerozun azalmasına neden olabileceğini göstermiştir<sup>15</sup>. Böbrek dokusu hasarındaki bu renoprotektif etkiler ve artışlar, hem hemodinamik hem de intrarenal antioksidan, anti-enflamatuvar ve anti-proliferatif mekanizmalar yoluyla PDE 5 inhibitör aktivitesine atfedilebilir<sup>16</sup>. Avanafil (AVA) ikinci nesil bir PDE 5 inhibitörüdür. Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı, AVA'yı 2013 yılında PDE 5 inhibitör bileşikleri olarak tanıtmıştır<sup>17</sup>. AVA, PDE izoformuna daha seçicidir ve birinci nesil PDE 5 inhibitörlerinden farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir<sup>18</sup>. Deneysel çalışmalarda, çeşitli PDE 5 inhibitörlerinin iskemi/reperfüzyon kaynaklı doku hasarı üzerindeki savunma etkileri, miyokard<sup>19</sup>, omurilik<sup>20</sup>, beyin<sup>21</sup>, yumurtalık<sup>22</sup>, ve hatta böbrek<sup>14</sup> dahil çeşitli dokularda kanıtlanmıştır. AVA'nın nefropati gibi çeşitli renal durumlardaki etkileri de ayrıca araştırılmıştır<sup>23,24</sup>. Ancak AVA'nın iskemi/reperfüzyona bağlı renal doku hasarı üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu bilgiler ışığında AVA'nın sıçanlarda RI/RI üzerindeki olası koruyucu etkilerini araştırmayı tasarladık. Ayrıca altta yatan mekanizmalar moleküler, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hayvanlar

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 4-5 aylık (ağırlık: 250-290 gr) 40 adet Wistar sıçan satın alındı. Tüm hayvanlar standart koşullar altında (sıcaklık: 22 $\pm$ 1 °C, nispi nem: %40-80, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü) standart plastik kafeslerde tutuldu. Deneysel boyunca hayvanlar, olağan sıçan suyuna ve yiyeceğine (ad libitum) sınırsız erişime sahipti. Tüm deneysel prosedürler, laboratuvar hayvanlarının kullanımı ve bakımına ilişkin ulusal yönergelerle uygun olarak gerçekleştirildi.

Bu hayvan çalışması ve tüm protokolleri Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu

tarafından 04-04-2022 tarihinde E-75296309-050.01.04-2200103613 belge numarasıyla onaylandı.

## Kimyasallar

PDE 5 inhibitörü AVA (miktar: 1 g), BLDpharm Company'den (Cat. No: BD289977, MW: 483.95) satın alındı. Ksilazin (%2 basilazin) BioTek, Türkiye'den ve ketamin (ketalar 500 mg/10 mL) Pfizer, Türkiye'den temin edildi. Laboratuvar deneylerinde tamamı Sigma ve Merck'ten (Almanya) satın alınan ilave kimyasallar gerekti.

## DeneySEL Strateji

Kırk sıçan rastgele 5 gruba ayrıldı (grup başına n=8, Tablo 1). AVA'nın yarı ömrü 6 saat olduğundan, ilgili gruplara operasyondan 6 ve 1 saat önce AVA (5 ve 10 mg/kg) oral olarak gavaj yoluyla uygulandı<sup>25,26</sup>.

## Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarına Neden Olan Cerrahi Prosedür

Tüm hayvanlara 80 mg/kg ketamin + 8 mg/kg ksilazin enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Dorsal duvar dezenfekte edildikten sonra arka dorsal orta hat alanı boyunca 2,5 cm'lik uzunlamasına bir kesi yapıldı ve sağ nefrektomi uygulandı. RI/RI elde etmek için damarlara 45 dakika boyunca böbrekteki renal arteri tıkayan bir klemp uygulandı. Organın kendisi ekstra bir özenle zarar görmekten korundu. Böbreğin tamamındaki renk değişiklikleri, oklüzyonun etkinliğine dair kanıt sağladı. Daha sonra, klemp çıkarıldıktan sonra böbreklere kan akışını sağlamak için sıçanlara 24 saat boyunca dikkatli bir şekilde reperfüzyon uygulandı (Tablo 1)<sup>27,28</sup>. Ameliyattan sonra tüm hayvanlar hipotermiden korunmak için sıcak tutuldu. 24 saatlik reperfüzyon fazının tamamlanmasının ardından tüm sıçanlara yüksek doz ketamin-ksilazin ile anestezi uygulandı. Tüm böbrek dokuları toplanıp biyokimyasal ve moleküler incelemeler için -80 °C'de, histopatolojik incelemeler için ise %10'luk formalin solüsyonunda saklandı.

## Biyokimyasal İncelemeler

Biyokimyasal incelemeler için ayrılan tüm numunelerin 100 mg'ı 1 mL PBS ile işlendi, bir Tissue Lyser II (Qiagen) ile sıvı nitrojen içerisinde öğütüldü ve santrifüjlendi. Santrifüj ile elde

edilen süpernatantlar numune olarak kullanıldı. MDA seviyeleri<sup>29</sup> ve GSH<sup>30</sup> seviyeleri, ELISA okuyucusu kullanılarak belirlendi<sup>31</sup>. Böbrek dokularının MDA ve GSH düzeyleri sırasıyla nmol/mg protein olarak ifade edildi. Her bir veri seti için ortalama ve standart sapma, her bir mg protein birimi için gösterildi.

## Protein Determinasyonu

Ticari protein standartları [Sigma Aldrich, total protein kit-TP0300-1KT-(ABD)] kullanılarak, protein konsantrasyonlarını hesaplamak için Lowry tekniği uygulandı<sup>32</sup>.

## Moleküler İnceleme

### Gen Ekspresyonları Analizi

İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon seviyelerini değerlendirmek için bir qRT-PCR dizayn edildi. Bunun için böbrek dokuları homojenize edildi, RNA izole edildi, cDNA oluşturuldu ve çeşitli mRNA'ların ekspresyon seviyeleri kantitatif olarak değerlendirildi.

### Böbrek Dokularından RNA Ekstraksiyonu

Böbrek dokusu örnekleri 20 mg'da ayrı ayrı ölçüldü. Numuneler RNAlater RNA stabilizasyon reaktifi (Qiagen) içerisinde stabilize edildi ve Tissue Lyser II (Qiagen) ile homojenleştirildi. RNeasy Mini Kit Qiagen kullanılarak ve üreticinin Qiaquebe'deki (Qiagen, Hilden, Almanya) talimatları takip edilerek toplam RNA saflaştırıldı. Toplam mRNA miktarı, 260 nm'den nanodrop spektrofotometri (All Sheng) kullanılarak belirlendi<sup>33</sup>.

### Revers-Transkriptaz Reaksiyonu ve cDNA Sentezi

Toplam RNA'dan cDNA üretimi, Yüksek Kapasiteli cDNA Revers Transkripsiyon Kiti (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Her reaksiyon için 10  $\mu$ L RNA kullanıldı. Sıcaklık ölçümlerine göre T100 Thermal Cycler (BIO-RAD) ile cDNA sentezi sağlandı. Nanodrop spektrofotometri (All Sheng) kullanılarak cDNA miktarı belirlendi ve elde edilen cDNA -20 °C'de tutuldu. cDNA sentez reaksiyonu için şu bileşenler kullanıldı: toplam RNA (10  $\mu$ L), 25X dNTP mix (0,8  $\mu$ L), 10X RT random primerler (2  $\mu$ L), revers transkripsiyon 10X tampon (2  $\mu$ L), dietilpirokarbonat H<sub>2</sub>O (4,2  $\mu$ L) ve MultiScribe revers transkriptaz (1  $\mu$ L). cDNA konsantrasyonları, Epoch

**Tablo 1. Böbrek dokusundaki AVA'nın RI/RI üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik deney grupları ve tasarımlar**

Gruplar	Operasyon öncesi 6. ve 1. saat	İskemi kaynaklı 0. saat	İskemi sonrası 45. dakika	Reperfüzyon kaynaklı 24. saat
1 Sham		Sham operasyonu		Sakrifikasyon
2 AVA 10 mg/kg	AVA	Sham operasyonu		Sakrifikasyon
3 RI/RI		İskemi	Reperfüzyon	Sakrifikasyon
4 RI/RI + AVA 5 mg/kg	AVA	İskemi	Reperfüzyon	Sakrifikasyon
5 RI/RI + AVA 10 mg/kg	AVA	İskemi	Reperfüzyon	Sakrifikasyon

AVA: Avanaflin, AVA 5: 5 mg/kg AVA, AVA 10: 10 mg/kg AVA, RI/RI: Renal iskemi/reperfüzyon hasarı

Spektrofotometre Sistemi ve Take3 Plate (Biotek) kullanılarak değerlendirildi ve ölçüldü<sup>34,35</sup>.

### IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$ mRNA Gen Ekspresyonunun qRT-PCR ile Kantitatif Determinasyonu

StepOnePlus qRT-PCR Sistemi teknolojisi (Applied Biosystems, ABD) ve sıçanların RNA'sından üretilen cDNA kullanılarak, rölatif analizler ve IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  ekspresyon analizleri daha önce açıklandığı şekilde yapıldı<sup>36</sup>. TaqMan Gen Ekspresyonu Analizleri: qRT-PCR için sıçan IL-1 $\beta$  (Rn00580432\_m1), sıçan NFK $\beta$  (Rn01399583\_m1) ve sıçan TNF- $\alpha$  (Rn00562055\_m1) primerleri kullanıldı. Her dokudaki  $\beta$ -aktin (housekeeping gen) (Rn00667869\_m1) ekspresyon sonuçları referans gen olarak kullanıldı. 100 ng cDNA için aşağıdaki TaqMan® gen ekspresyonu assayleri, 100 ng cDNA, 10  $\mu$ L TaqMan master mix ve 1  $\mu$ L assay ile 40 döngü boyunca pipetlendi ve RNaz içermeyen H<sub>2</sub>O ile 20  $\mu$ L'ye tamamlandı. Döngü eşiği (Ct), qRT-PCR deneylerinde gözlenen floresan sinyal miktarının en düşük değeri aştığı döngü sayısıdır. Ct değerleri otomatik olarak delta delta Ct'ye (2- $\Delta\Delta$ Ct)<sup>37</sup> dönüştürüldü ve bulgular istatistiksel olarak analiz edildi.

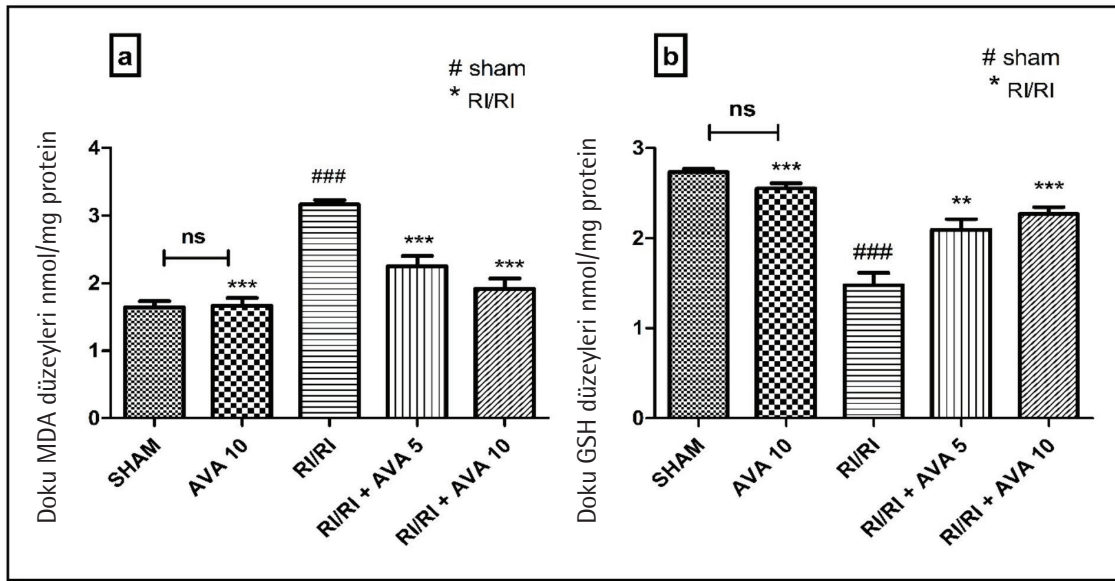
### Histopatolojik Analiz

Solüsyonların hazırlanması aşaması, doku örneklerinin dehidrasyonu ve temizlenmesi, kesit planlaması ve Harris

hematoksilen ve eosin Y ile boyama işlemlerinin tümü histopatolojik değerlendirme için daha önceki çalışmalarda yapılmıştır<sup>38</sup>. Histopatolojik analiz için sıçanlardan elde edilen böbrek dokusu kesitleri, 48 saat süreyle %3,7 formaldehit (%10 formalin) solüsyonunda hızlı bir şekilde sabitlendi. %50, %70, %80, %96 ve %99 oranlarında artan alkol konsantrasyonlarının her serisi için, tüm dokular dehidrasyonu test etmek üzere 1 saat süreyle muhafaza edildi. Dokular bir ksilen solüsyonunda üç ila on beş dakika süre arasında temizlendi. İnfiltrasyon için erimiş sıvı parafin içinde muhafaza edildi. Dokular işlendikten sonra titizlikle parafinde bloke edildi. Bloklamının ardından histopatolojik analiz için her bir parafin doku bloğu 5 mikrometre kalınlığa kadar kesildi. Yapışkanla kaplanan slayt üzerinde parafin kesitler kesildi. Daha sonra tüm kesitler Harris hematoksilen ve eosin Y kullanılarak boyandı. Histopatolojik incelemeler için böbrek dokularındaki tübüler nekroz, enflamasyon ve kanama alanları ışık mikroskopunda değerlendirildi.

### İstatistiksel ve Semi-Kantitatif Analiz

Moleküler sonuçların (IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$ ) ve biyokimyasal sonuçların (MDA ve GSH) istatistiksel analizi için GraphPad Prism, versiyon 5.0 kullanıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar One-Way ANOVA ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak



**Şekil 1.** AVA'nın böbrek dokusundaki RI/RI üzerindeki etkilerinin biyokimyasal sonuçları. A) MDA düzeyleri (nmol/mg protein). B) GSH düzeyleri (nmol/mg protein). AVA 5: 5 mg/kg AVA; AVA 10: 10 mg/kg AVA. MDA ve GSH düzeyleri modifiye yöntemlere göre ELISA okuyucusu ile ölçüldü. İstatistiksel analiz için GraphPad Prism, versiyon 5.0 kullanıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar One-Way ANOVA ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak yapıldı; p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sham grubuyla (#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001) ve RI/RI grubuyla karşılaştırıldığında (\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001) tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi

AVA: Avanaflin, RI/RI: Renal iskemi-reperfüzyon hasarı, MDA: Malondialdehit, GSH: Glutatyon



yapıldı, anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sham grubuyla ( $\#p < 0,05$ ,  $\#\#p < 0,01$ ,  $\#\#\#p < 0,001$ ) ve RI/RI grubuyla karşılaştırıldığında ( $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$ ) tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi.

Tüm gruplar arasında histopatolojik verilerin karşılaştırılması ve doku hasarının boyutunun daha iyi gösterilmesi amacıyla tübüler nekroz, enflamasyon ve kanama bulgularının varlığı semikantitatif olarak, yok: 0, az: 1, orta: 2 ve şiddetli: 3 olarak skorlandı. Her doku slaytı için x100 büyütmede en az beş alan değerlendirildi ve medyan boyama konsantrasyon puanı dikkate alındı. Grupları karşılaştırmak için One-Way ANOVA ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı ( $*p < 0,0$ )<sup>39</sup>.

### AVA'nın Renal Dokuda Oksidan ve Antioksidan Parametreler Üzerindeki Etkileri

AVA'nın antioksidan etkisini araştırmak için MDA (Şekil 1A) ve GSH (Şekil 1B) seviyeleri araştırıldı. Oksidan durumun bir göstergesi olan MDA düzeyleri, RI/RI grubunda arttı ( $p < 0,001$ ). AVA uygulaması, RI/RI grubuna kıyasla MDA seviyelerini doza bağlı bir şekilde azalttı. Antioksidan durumun bir işareti olan GSH seviyeleri, sham gruba kıyasla RI/RI grubunda önemli ölçüde düştü ( $p < 0,001$ ). Doza bağlı bir şekilde AVA tedavisi,

iskemi/reperfüzyonun neden olduğu GSH seviyelerindeki düşüşü azalttı.

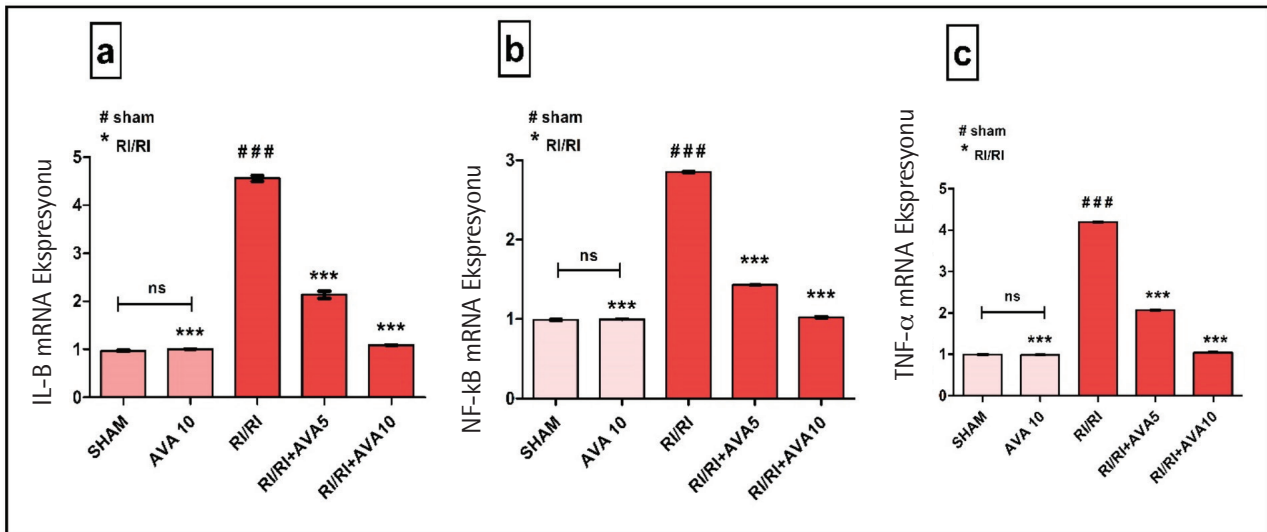
### Renal Dokuda AVA'nın Anti-Enflamatuvar Parametreler Üzerindeki Etkileri

AVA'nın anti-enflamatuvar etkisini araştırmak için, sıçanların böbrek dokusundaki IL-1 $\beta$  (Şekil 2A), NF- $\kappa$ B (Şekil 2B) ve TNF- $\alpha$  (Şekil 2C) mRNA ekspresyon seviyeleri analiz edildi. Anti-enflamatuvar durumun göstergeleri olan IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonu, sham gruba kıyasla RI/RI grubunda anlamlı derecede arttı ( $p < 0,001$ ). AVA tedavisi, iskemi/reperfüzyonun neden olduğu IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonundaki artışa doza bağlı bir şekilde geliştirdi ( $p < 0,001$ ).

### AVA'nın Böbrek Dokusundaki Histopatolojik Değişiklikler Üzerindeki Etkileri

#### Işık Mikroskobu Sonuçları

AVA'nın RI/RI'deki histopatolojik etkisini araştırmak için böbrek dokusu örnekleri Harris hematoksilin ve eosin Y boyama ile boyandı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi (Şekil 3A-E). Ayrıca histopatolojik bulguların semi-kantitatif skorlaması Şekil 3F'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** AVA'nın böbrek dokusundaki RI/RI üzerindeki etkilerinin moleküler sonuçları. A) IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyon seviyeleri. B) NF- $\kappa$ B ekspresyon seviyeleri. C) TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyi. AVA 5: 5 mg/kg AVA; AVA 10: 10 mg/kg AVA. mRNA'ların ekspresyonu, qRT-PCR analizi kullanılarak tespit edildi. Referans gen olarak  $\beta$ -aktin kullanıldı. İstatistiksel analiz için GraphPad Prism, versiyon 5.0 kullanıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar One-Way ANOVA ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak yapıldı; p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sham grubuyla ( $\#p < 0,05$ ,  $\#\#p < 0,01$ ,  $\#\#\#p < 0,001$ ) ve RI/RI grubuyla karşılaştırıldığında ( $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$ ) tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi

AVA: Avanaflin, RI/RI: Renal iskemi-reperfüzyon hasarı, MDA: Malondialdehit, GSH: Glutatyon, NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör-kappa B, TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktörü-alfa

Işık mikroskobu altında sham grubun böbrek dokularında normal görünümli glomerüller yapılar ile distal ve proksimal tübül yapıları gözlemlendi (Şekil 3A). AVA10 grubunun böbrek dokularında herhangi bir patolojik hasar gözlemlenmedi. Bu grubun glomerüller, distal ve proksimal tübül yapılarının histopatolojik görünümünün ışık mikroskobik bulguları sham grubununkine benzerdi (Şekil 3B).

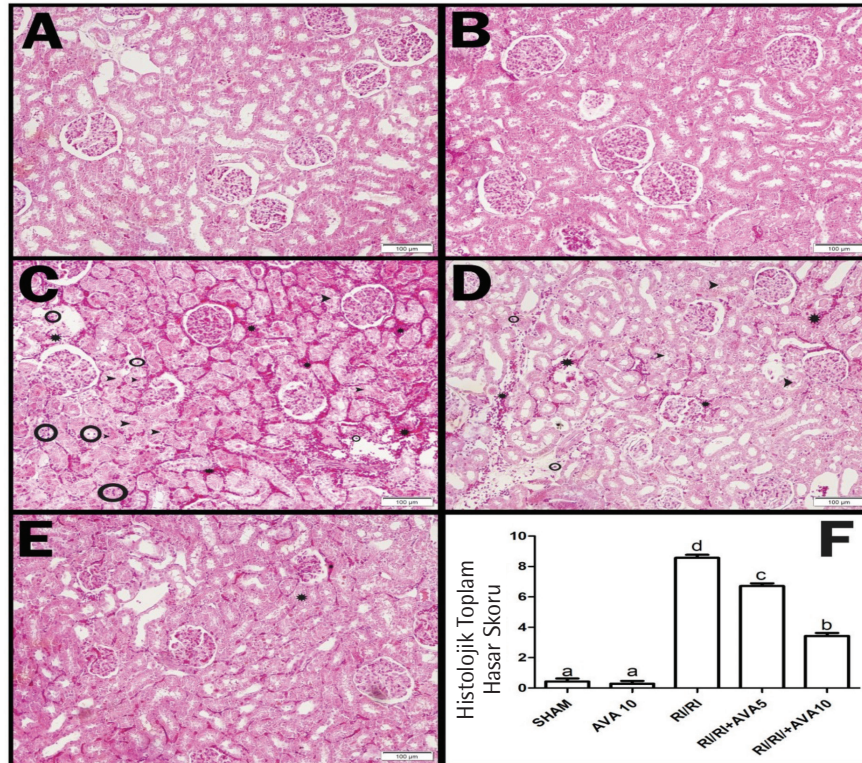
RI/RI grubunun böbrek dokusu örneklerinde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu ciddi doku hasarı belirtileri gözlemlendi. Bu grubun böbrek dokularında glomerulus, distal ve proksimal tübüller (yıldız) çevresinde eritrosit hücrelerinin yığılması oluşturduğu kanama alanları gözlemlendi. Bazı bölgelerde (halka) enflamatuvar hücrelere rastlandı. Glomerüller yapılarında dilatasyonla birlikte proksimal ve distal tübüllerde nekrotik hücre ölümüne bağlı bozulmalar gözlemlendi (Şekil 3C).

İskemi/reperfüzyondan kaynaklanan histopatolojik hasar, AVA uygulanan gruplarda doza bağlı olarak iyileşti (Şekil 3D, 3E). Ayrıca 10 mg/kg AVA uygulanan grubun histopatolojik görünümü sham gruba benzerdi (Şekil 3E).

## TARTIŞMA

RI/RI, düşük kan akışına neden olarak iskemik dokularda ek organ hasarına ve ardından kan akışının restorasyonuna neden olan patolojik bir durumdur<sup>40</sup>. RI/RI başta böbrek olmak üzere birçok organa zarar vererek mortalite oranını artırmaktadır. RI/RI, son dönem böbrek yetmezliğinin ve kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli, emboli travması, damar ve kalp cerrahisi, ateroskleroz ve kronik renal arter stenozu, böbrekleri RI/RI'ye maruz bırakabilecek durumlardan birkaçıdır<sup>41</sup>. Ayrıca RI/RI hastaların %60'ından fazlasında akut böbrek hasarının nedenidir<sup>42</sup>. İskemik böbreğin reperfüzyonu nekroza veya apoptoza yol açar, bu da enflamatuvar ve oksidatif durumu şiddetlendirir ve hücresel bütünlüğe zarar verir. Bu durumun birincil patofizyolojik mekanizmaları ROS salınımını ve proenflamatuvar medyatörlerin oluşumunu kapsamaktadır<sup>43</sup>. Bu bilgiyi akılda tutarak, bu çalışmada bir PDE 5 inhibitörü olan AVA'nın sıçanlarda RI/RI üzerindeki etkilerini biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik analizlerle belirlemeyi amaçladık.

ROS ve oksidatif stres böbrek dokusu hasarının gelişiminde önemli faktörlerdir<sup>44</sup>. RI/RI boyunca aşırı ROS üretimi endotel



**Şekil 3.** Patolojik değişiklikler: AVA'nın renal dokudaki RI/RI üzerindeki etkilerinin hematoksilen-eozin boyama bulguları ve histolojik total doku hasarı skorlama sonuçları. A) Sham grubu, B) AVA-10 grubu, C) RI/RI grubu, D) RI/RI + AVA 5 grubu, E) RI/RI + AVA 10 grubu, F) Histopatoloji skorlama grafiği (yıldız: Kanama; halka: Enflamatuvar hücreler, ok başı: Tübüler nekroz) (\*p<0,0)

AVA: Avanafil, RI/RI: Renal iskemi-reperfüzyon hasarı

disfonksiyonu, tübüler hasar ve interstisyel enflamasyonla sonuçlanabilir. Bu nedenle RI/RI gelişiminde oksidatif stres önemlidir<sup>45,46</sup>. MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun, serbest oksijen radikal içeriğinin ve bu radikallerin neden olduğu böbrek dokusu hasarının boyutunun bir göstergesidir<sup>47,48</sup>. GSH, oksijensiz radikallere karşı endojen korumada esastır<sup>49</sup>. RI/RI, GSH ve lipid peroksidasyon ürünü MDA ile ilişkili oksidatif stres faktörlerini araştırdık. Önceki çalışmalar RI/RI sonrası MDA düzeyinin arttığını, GSH düzeyinin ise azaldığını göstermişlerdir<sup>50,51</sup>. Ayrıca Prem ve Kurian<sup>52</sup> RI/RI sıçan modelinde oksidatif stres belirteçlerinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır. Araştırmamız böbrek dokusunda GSH ve MDA düzeylerini tespit etti ve sham grupla karşılaştırıldığında, RI/RI grubundaki sıçanların böbrek dokusundaki MDA düzeyinin önemli ölçüde arttığını, GSH düzeylerinin ise anlamlı düzeyde azaldığını bulduk. Bu da RI/RI sonrası, böbrek dokularındaki oksidatif stres reaksiyonunun şiddetlendiğini gösterdi. Tersine, RI/RI + AVA gruplarında, AVA dozlarına bağlı olarak GSH seviyeleri önemli ölçüde arttı ve MDA seviyeleri önemli ölçüde azaldı. AVA'nın bu etkileri, oksidatif stresin ve daha az ölçüde enflamatuvar yanıtların inhibisyonu ile ilişkili görünmektedir. Bu bulgular AVA'nın oksidatif durumu iyileştirdiğini gösterdi. Sonuç olarak oksidatif stresi azalttı ve RI/RI'yi hafifletti. Chowdari Gurram ve ark.<sup>53</sup> AVA'nın bir fare modelinde oksidatif stres belirteçlerini anlamlı ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca bazı araştırmacılar AVA'nın oksidatif parametreleri önemli ölçüde iyileştirdiğini de bildirmişlerdir<sup>54</sup>. Benzer şekilde PDE 5 inhibitörlerinin böbrek dokusunda oksidatif stresi düzenleyerek koruyucu bir etkiye sahip olduğu daha önce tespit edilmişti<sup>55,56</sup>. Literatürde bildirilen diğer bulgularla tutarlı olarak, bizim sonucumuz AVA tedavisinin oksidan parametre oluşumunu azaltırken antioksidan parametre oluşumunu arttırdığını göstermektedir.

Hasara yanıt olan doku onarımında enflamasyon önemlidir<sup>57</sup>. ROS enflamatuvar yanıt, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ER ve oksidatif stresi de içeren çeşitli yollarla doku hasarını indükler<sup>58</sup>. Sonuç olarak, ROS oluşumunun engellenmesi RI/RI koruması için etkili bir yöntemdir. RI/RI, NF-κB ailesinin çok önemli olduğu önemli bir patolojik durum ve enflamatuvar reaksiyondur. ROS üretimi NF-κB'yi aktive ederek, daha sonra ICAM-1 ekspresyonunu tetikler. Bununla birlikte, ROS ve enflamatuvar reaksiyonlar, NF-κB ve ICAM-1 progresyonu ile iskem/reperfüzyon hasarının gelişiminde önemli rol oynar<sup>59</sup>. Bağışıklık hücreleri, immün, enflamatuvar ve hematopoietik yanıtların bir spektrumunu kontrol eden TNF-α'yı salgılayarak, enflamatuvar süreçte çok önemli bir rol oynarlar<sup>60</sup>. TNF-α, IL-1β dahil olmak üzere diğer enflamatuvar belirteçlerin üretimini uyarabilir ve doku ve organların hasarını ağırlaştırabilir<sup>13</sup>. Ayrıca RI/RI'de IL-1'in aktivasyonuna yol açan enflamatuvar yanıtın önemi, etkisini modüle ederek IL-1'i RI/RI'de değerli bir hedef haline getirir. Bu nedenle RI/RI tedavisi için IL-1β,

NF-κB ve TNF-α dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinleri azaltmak çok önemlidir<sup>61</sup>. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada RI/RI ve AVA tedavisi sonrası böbrek dokularında IL-1β, NF-κβ ve TNF-α mRNA ekspresyonu incelenerek AVA'nın RI/RI'deki olası tıbbi önemi değerlendirildi. Sham grupla karşılaştırıldığında RI/RI grubundaki IL-1β, NF-κβ ve TNF-α mRNA ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığını bulduk; bu da RI/RI sonrasında böbrek dokularında enflamatuvar reaksiyonun ağırlaştığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, sitokin düzeylerinde RI/RI kaynaklı artışlar bulan önceki araştırmalarla tutarlıdır<sup>62,63</sup>. Embaby ve ark.<sup>64</sup> sıçanlarda akut RI/RI'da renal TNF-α ve NF-κB mRNA ekspresyonlarının arttığını göstermişlerdir. Çakır ve ark.<sup>65</sup> RI/RI'li sıçanlarda IL-1β, NF-κβ ve TNF-α mRNA ekspresyonlarının seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Ek olarak, yakın zamanda yapılan birkaç çalışma, IL-1β, NF-κβ ve TNF-α dahil olmak üzere anti-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin RI/RI sonrasında arttığını göstermiştir<sup>66,67</sup>. Mevcut bulgular, anti-enflamatuvar parametrelerde AVA'nın sabit modifikasyonlarının RI/RI'den kaynaklandığını göstermiştir; bu da AVA'nın güçlü anti-enflamatuvar özelliğine işaret etmektedir. Bu bulgular, AVA'nın sitokin seviyelerinde RI/R kaynaklı artışları önleyerek doku hasarını azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak AVA'nın anti-enflamatuvar etkisinin oksidatif hasarın azaltılmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir. AVA'nın, pro-enflamatuvar sitokinlerin baskılanması da dahil olmak üzere anti-enflamatuvar etkileri daha önce çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir. Aydın ve ark.<sup>68</sup> AVA'nın sıçanlarda LPS kaynaklı akut akciğer hasarı modelinde NF-κB ve IL-1 β seviyelerini modüle ettiğini göstermişlerdir. Chowdari Gurram ve ark.<sup>53</sup> AVA'nın farelerde LPS kaynaklı nöroenflamasyonda Tnf R1 ve NF-κB gibi nöroenflamatuvar sitokinleri iyileştirdiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde, PDE 5 inhibitörlerinin prostat iskemisi<sup>69</sup> ve akut böbrek toksitesi<sup>70</sup> modellerinde IL-1, NF-κB ve TNF-α'nın inhibisyonu yoluyla koruyucu bir role sahip olduğu daha önce tespit edilmiştir. Önceki araştırmalarla tutarlı olarak bulgularımız, AVA'nın iskemi/reperfüzyon nedeniyle IL-1β, NF-κB ve TNF-α seviyelerindeki artışı önleyerek doku hasarını azalttığını göstermektedir.

Mevcut araştırmadaki histopatolojik skorlara bakıldığında, histolojik toplam doku hasarı skoru RI/RI grubunda oldukça yüksek iken, 5 ve 10 mg/kg AVA ile tedavi edilen gruplarda bu skor azaldı. RI/RI grubunda böbrek dokuları da ciddi patolojik değişiklikler gösterdi. RI/RI grubunda kanama, yaygın enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekroz görüldü. Ancak 5 ve 10 mg/kg AVA alan gruplarda böbrek dokularının histolojik görünümü neredeyse normaldi. Biyokimyasal ve moleküler bulgularımız histoloji bulgularımız ile desteklendi.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında SOD verileri gibi biyokimyasal belirteçlerin ve BUN gibi böbrek fonksiyon belirteçlerinin

araştırılmaması yer almaktadır. Bu çalışmada ortaya çıkan etki mekanizmasının daha net anlaşılabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Ancak bu çalışma, AVA'nın RI/RI üzerindeki etkisini ortaya koyan ilk çalışma olması nedeniyle özellikle değerli ve orijinaldir. Çalışmanın daha sonraki çalışmalara yol göstermesini umuyoruz.

## SONUÇ

Biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik bulgulara dayanarak AVA'nın iskemi/reperfüzyona bağlı böbrek hasarını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdik. AVA, RI/RI'de gerekli olabilecek hem anti-enflamatuvar hem de antioksidan süreçlere müdahale edebilir. AVA'nın RI/RI üzerindeki etkileri, (1) IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  dahil enflamatuvar sitokinlerin immünopozitifliğini azaltan, (2) MDA ve GSH dahil oksidatif stresle ilişkili bileşenlerdeki olumsuz değişiklikleri hafifleten ve (3) ciddi histopatolojik modifikasyonları azaltan tedaviyle ilişkili olabilir. AVA, RI/RI'nin klinik tedavisinde cerrahiye ek olarak potansiyel bir terapötik ajan olarak düşünülmelidir. Bu bulgular, iskemi/reperfüzyonun neden olduğu böbrek hasarını tedavi etmek için AVA'nın kullanılmasına yönelik mekanik bir temel oluşturabilir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu hayvan çalışması ve tüm protokolleri Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 04-04-2022 tarihinde E-75296309-050.01.04-2200103613 belge numarasıyla onaylandı.

**Hasta Onayı:** Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö., Konsept: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö., Dizayn: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö., Veri Toplama veya İşleme: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö., Analiz veya Yorumlama: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö., Literatür Arama: T.N.Y., Z.H., C.K., Yazan: T.N.Y., Z.H., C.K., A.B., T.T., M.S.C., B.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Ray SC, Mason J, O'Connor PM. Ischemic Renal Injury: Can Renal Anatomy and Associated Vascular Congestion Explain Why the Medulla and Not the Cortex Is Where the Trouble Starts? *Semin Nephrol.* 2019;39:520-9.

2. Quadri SS, Culver S, Siragy HM. Prorenin receptor mediates inflammation in renal ischemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45:133-9.
3. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46:1650-67.
4. Inhibition of Brd4 alleviates renal ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis and endoplasmic reticulum stress by blocking FoxO4-mediated oxidative stress. *Redox Biol.* 2019;24:101195.
5. Martin JL, Gruszczak AV, Beach TE, Murphy MP, Saeb-Parsy K. Mitochondrial mechanisms and therapeutics in ischaemia reperfusion injury. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:1167-74.
6. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev.* 2015;4:20-7.
7. Akhigbe R, Ajayi A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2021;20:23.
8. Sengul O, Ferah I, Polat B, Halici Z, Bayir Y, Yilmaz M, Kilic N, Keles ON. Blockade of endothelin receptors with bosentan limits ischaemia/reperfusion-induced injury in rat ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:458-63.
9. Aslan M, Erkanli Senturk G, Akkaya H, Sahin S, Yilmaz B. The effect of oxytocin and Kisspeptin-10 in ovary and uterus of ischemia-reperfusion injured rats. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:456-62.
10. Nayki C, Nayki U, Keskin Cimen F, Kulhan M, Yapca OE, Kurt N, et al. The effect of rutin on ovarian ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:809-14.
11. Hashmi SF, Rathore HA, Sattar MA, Johns EJ, Gan CY, Chia TY, et al. Hydrogen Sulphide Treatment Prevents Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting the Expression of ICAM-1 and NF- $\kappa$ B Concentration in Normotensive and Hypertensive Rats. *Biomolecules.* 2021;11:1549.
12. Prince PD, Rodriguez Lanzi C, Fraga CG, Galleano M. Dietary (-)-epicatechin affects NF- $\kappa$ B activation and NADPH oxidases in the kidney cortex of high-fructose-fed rats. *Food Funct.* 2019;10:26-32.
13. Zhang X, Jin C, Li Y, Guan S, Han F, Zhang S. Catalpol improves cholinergic function and reduces inflammatory cytokines in the senescent mice induced by D-galactose. *Food Chem Toxicol.* 2013;58:50-5.
14. Kucuk A, Yucel M, Erkasap N, Tosun M, Koken T, Ozkurt M, et al. The effects of PDE5 inhibitory drugs on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Biol Rep.* 2012;39:9775-82.
15. Swiecicka A. The efficacy of PDE5 inhibitors in diabetic patients. *Andrology.* 2023;11:245-56.
16. Brown KE, Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. Potential therapeutic role of phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension.* 2014;63:5-11.
17. Zucchi A, Costantini E, Scropo FI, Silvani M, Kopa Z, Illiano E, et al. The first-generation phosphodiesterase 5 inhibitors and their pharmacokinetic issue. *Andrology.* 2019;7:804-17.
18. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111128.
19. Ockaili R, Salloum F, Hawkins J, Kukreja RC. Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1263-9.
20. Serarslan Y, Yonden Z, Ozgiray E, Oktar S, Guven EO, Sogut S, et al. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2010;17:349-52.
21. Ko IG, Shin MS, Kim BK, Kim SE, Sung YH, Kim TS, et al. Tadalafil improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of hippocampal neuronal cells in gerbils. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;91:629-35.

22. Celik M, Aksoy AN, Aksoy H, Aksoy Y, Halici Z. Sildenafil reduces ischemia-reperfusion injury in rat ovary: biochemical and histopathological evaluation. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78:162-7.
23. Zisis IE, Georgiadis G, Docea AO, Calina D, Cercelaru L. Renoprotective Effect of Vardenafil and Avanafil in Contrast-Induced Nephropathy: Emerging Evidence from an Animal Model. *J Pers Med.* 2022;12:670.
24. Huyut Z, Bakan N, Yildirim S, Akbay HI, Huyut MT, Ahlatci A, et al. Can zaprinast and avanafil induce the levels of angiogenesis, bone morphogenic protein 2, 4 and 7 in kidney of ovariectomised rats? *Arch Physiol Biochem.* 2022;128:945-50.
25. Huyut Z, Bakan N, Yildirim S, Alp HH. Effects of the Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors, Avanafil and Zaprinast, on Bone Remodeling and Oxidative Damage in a Rat Model of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Med Sci Monit Basic Res.* 2018;24:47-58.
26. Huyut Z, Bakan N, Akbay Hİ, Yildirim S, Şekeroğlu MR. Zaprinast and avanafil increase the vascular endothelial growth factor, vitamin D3, bone morphogenic proteins 4 and 7 levels in the kidney tissue of male rats applied the glucocorticoid. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128:1290-6.
27. Ziypak T, Halici Z, Alkan E, Akpınar E, Polat B, Adanur S, et al. Renoprotective effect of aliskiren on renal ischemia/reperfusion injury in rats: electron microscopy and molecular study. *Ren Fail.* 2015;37:343-54.
28. Nezamoleslami S, Sheibani M, Jahanshahi F, Mumtaz F, Abbasi A, Dehpour AR. Protective effect of dapsone against renal ischemia-reperfusion injury in rat. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42:272-9.
29. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
30. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25:192-205.
31. Bayir Y, Un H, Cadirci E, Akpınar E, Diyarbakir B, Calik I, et al. Effects of Aliskiren, an RAAS inhibitor, on a carrageenan-induced pleurisy model of rats. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91:e20180106.
32. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.
33. Kose D, Kose A, Halici Z, Cadirci E, Tavaci T, Gurbuz MA, et al. Bosentan, a drug used in the treatment of pulmonary hypertension, can prevent development of osteoporosis. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24:922-7.
34. Cadirci E, Ugan RA, Dincer B, Gundogdu B, Cinar I, Akpınar E, et al. Urotensin receptors as a new target for CLP induced septic lung injury in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2019;392:135-45.
35. Sipahi H, Orak D, Reis R, Yalman K, Senol O, Palabiyik-Yucelik SS, et al. A comprehensive study to evaluate the wound healing potential of okra (*Abelmoschus esculentus*) fruit. *J Ethnopharmacol.* 2022;287:114843.
36. Köse D, Yüksel TN, Halıcı Z, Çadırcı E, Gürbüz MA. The Effects of Agomelatine Treatment on Lipopolysaccharide-Induced Septic Lung Injuries in Rats. *Eurasian J Med.* 2021;53:127-31.
37. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-ΔΔC<sub>T</sub></sup> Method. *Methods.* 2001;25:402-8.
38. Yüksel TN, Yayla M, Duygu K, Uğan RA, Toktay E, Kılıç PA, et al. Investigation of the Protective Effects of Pomegranate (*Punica Granatum L.*) Peel Extract on Lipopolysaccharide-induced Uveitis in Rats. *Trakya University Journal of Natural Sciences.* 2023;24:11-20.
39. Toktay E, Tastan TB, Gurbuz MA, Erbas E, Demir O, Ugan RA, et al. Potential protective effect of astaxanthin on ovary ischemia-reperfusion injury. *Iran J Basic Med Sci.* 2022;25:173-8.
40. Pefanis A, Ierino FL, Murphy JM, Cowan PJ. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2019;96:291-301.
41. Abbas W, Altemimi M, Qassam H, Hameed AA, Zigam O, Abbas L, et al. Fimasartan ameliorates renal ischemia reperfusion injury via modulation of oxidative stress, inflammatory and apoptotic cascades in a rat model. *J Med Life.* 2022;15:241-51.
42. Park M, Kwon CH, Ha HK, Han M, Song SH. RNA-Seq identifies condition-specific biological signatures of ischemia-reperfusion injury in the human kidney. *BMC Nephrol.* 2020;21:398.
43. Shan Y, Chen D, Hu B, Xu G, Li W, Jin Y, et al. Allicin ameliorates renal ischemia/reperfusion injury via inhibition of oxidative stress and inflammation in rats. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112077.
44. Tian Y, Shu J, Huang R, Chu X, Mei X. Protective effect of renal ischemic postconditioning in renal ischemic-reperfusion injury. *Transl Androl Urol.* 2020;9:1356-65.
45. Zhao M, Wang Y, Li L, Liu S, Wang C, Yuan Y, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance. *Theranostics.* 2021;11:1845-63.
46. Li F, Bahnson EM, Wilder J, Siletzky R, Hagaman J, Nickeleit V, et al. Oral high dose vitamin B12 decreases renal superoxide and post-ischemia/reperfusion injury in mice. *Redox Biol.* 2020;32:101504.
47. Zhu MM, Wang L, Yang D, Li C, Pang ST, Li XH, et al. Wedelolactone alleviates doxorubicin-induced inflammation and oxidative stress damage of podocytes by IκB/IKB/NF-κB pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109088.
48. Hu B, Tang J, Zhang Y, Ma ZY, Shan YG, Liu J, et al. Glycogen Synthase Kinase-3β Inhibitor Attenuates Renal Damage Through Regulating Antioxidant and Anti-inflammation in Rat Kidney Transplant With Cold Ischemia Reperfusion. *Transplant Proc.* 2019;51:2066-70.
49. Aboutaleb N, Jamali H, Abolhasani M, Pazoki Toroudi H. Lavender oil (*Lavandula angustifolia*) attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:9-19.
50. Bayir Y, Cadirci E, Polat B, Baygutalp NK, Albayrak A, Karakus E, et al. Aliskiren - a promising strategy for ovarian ischemia/reperfusion injury protection in rats via RAAS. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:675-83.
51. Huang D, Chen D, Hu T, Liang H. GATA2 promotes oxidative stress to aggravate renal ischemia-reperfusion injury by up-regulating Redd1. *Mol Immunol.* 2023;153:75-84.
52. Prem PN, Kurian GA. Fisetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury by improving mitochondrial quality, reducing apoptosis and oxidative stress. *N-S Arch Pharmacol.* 2022;395:547-61.
53. Chowdari Gurram P, Satarker S, Kumar G, Begum F, Mehta C, Nayak U, et al. Avanafil mediated dual inhibition of IKKβ and TNFR1 in an experimental paradigm of Alzheimer's disease: in silico and in vivo approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2022:1-19.
54. Kurakula M, Naveen N R, Patel B, Manne R, Patel DB. Preparation, Optimization and Evaluation of Chitosan-Based Avanafil Nanocomplex Utilizing Antioxidants for Enhanced Neuroprotective Effect on PC12 Cells. *Gels.* 2021;7:96.
55. Jorge ARC, Marinho AD, Silveira JAM, Nogueira Junior FA, de Aquino PEA, Alves APNN, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil attenuates kidney injury induced by Bothrops alternatus snake venom. *Toxicon.* 2021;202:46-52.
56. Mehanna OM, El Askary A, Al-Shehri S, El-Esawy B. Effect of phosphodiesterase inhibitors on renal functions and oxidant/antioxidant parameters in streptozocin-induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem.* 2018;124:424-9.
57. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:137-61.
58. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev.* 2015;4:20-7.
59. Hashmi SF, Rathore HA, Sattar MA, Johns EJ, Gan CY, Chia TY, et al. Correction: Hashmi et al. Hydrogen Sulphide Treatment Prevents Renal

- Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting the Expression of ICAM-1 and NF- $\kappa$ B Concentration in Normotensive and Hypertensive Rats. *Biomolecules* 2021, 11, 1549. *Biomolecules*. 2022;12:593.
60. Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1057.
61. Vannay A, Fekete A, Langer R, Toth T, Sziksz E, Vasarhelyi B, et al. Dehydroepiandrosterone pretreatment alters the ischaemia/reperfusion-induced VEGF, IL-1 and IL-6 gene expression in acute renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:175-84.
62. Li Y, Xu B, Yang J, Wang L, Tan X, Hu X, et al. Liraglutide protects against lethal renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting high-mobility group box 1 nuclear-cytoplasmic translocation and release. *Pharmacol Res*. 2021;173:105867.
63. Bai T, Wang X, Qin C, Yang K, Duan Z, Cao Z, et al. Deficiency of mindin reduces renal injury after ischemia reperfusion. *Mol Med*. 2022;28:152.
64. Embaby EM, Saleh RM, Marghani BH, Barakat N, Awadin W, Elshal MF, et al. The combined effect of zinc oxide nanoparticles and milrinone on acute renal ischemia/reperfusion injury in rats: Potential underlying mechanisms. *Life Sci*. 2023;323:121435.
65. Çakır M, Aydın A, Tekin S. Protective effect of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 and monoacylglycerol lipase inhibitor KML29 on renal ischemia-reperfusion injury via toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023;114:109586.
66. Younis NS. Myrrh Essential Oil Mitigates Renal Ischemia/Reperfusion-Induced Injury. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45:1183-96.
67. Abdel-Razek HA, Rizk MS, Amer GS, Kora MA, Afifi AM, Donia SS. Impact of combined ischemic preconditioning and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2023;26:235-40.
68. Aydın P, Magden ZBA, Uzuncakmak SK, Halici H, Akgun N, Mendil AS, et al. Avanafil as a Novel Therapeutic Agent Against LPS-Induced Acute Lung Injury via Increasing CGMP to Downregulate the TLR4-NF- $\kappa$ B-NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *Lung*. 2022;200:561-72.
69. Kobayashi H, Zha X, Nagase K, Inamura S, Taga M, Aoki Y, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor suppresses prostate weight increase in type 2 diabetic rats. *Life Sci*. 2022;298:120504.
70. Wadie W, Abdel-Razek NS, Salem HA. Phosphodiesterase (1, 3 & 5) inhibitors attenuate diclofenac-induced acute kidney toxicity in rats. *Life Sci*. 2021;277:119506.



# Majör Depresif Bozukluğu Olan Ergenlerde İntihar Girişimi

## Suicidal Attempt in Adolescents with Major Depressive Disorder

✉ Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, ✉ Mehmet Akif AKINCI, ✉ Abdullah BOZKURT, ✉ Halime DAĞCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda intihar girişimi olan ve olmayan majör depresif bozukluk (MDB) tanılı ergenlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmeyi ve intihar girişimini yordayan faktörleri araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında MDB tanısı alan 12-18 yaş aralığında 151 ergen dahil edildi. Çalışmamız retrospektif dizaynda olup olgu ve ailesine ait sosyodemografik özellikler, intihar girişimi ve niteliği, intihar dışı kendine zarar verme (NSSI) girişimi, istismar öyküsü, eşlik eden komorbid psikiyatrik bozukluklar, depresyon ve anksiyete ölçek skorları gibi tüm veriler olguların poliklinik dosyalarından kaydedildi. Katılımcılar intihar girişimi olan (n=40) ve olmayan (n=111) olarak iki gruba ayrılarak gruplar arası sosyodemografik ve klinik özellikler karşılaştırıldı. Ayrıca intihar girişimini yordayan faktörleri belirlemek için iki boyutlu lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmanın sonuçları suisidal girişimi olan grubun daha büyük yaşta (p=0,023), anne eğitim süresinin daha düşük (p=0,026), kendine zarar verme davranışının daha fazla (p<0,001), depresyon (p=0,021) ve anksiyete semptom şiddetinin (p=0,018) daha yüksek, çocukluk çağı istismar öyküsünün daha fazla (p=0,001) olduğunu gösterdi. MDB tanısında intihar girişimini yordamak için yapılan iki boyutlu regresyon analizinde ise NSSI ve istismar öyküsünün yordayıcı olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Depresyonu olan ergenlerde intihar girişimini yordayan faktörlerin daha iyi anlaşılması, erken müdahale için hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve daha etkili önleme stratejileri konusunda bilgi sağlayabilir. Özellikle kendine zarar verme davranışının olması ve çocukluk çağı istismar öyküsü, intihar girişimleri için uyarıcı olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Majör depresif bozukluk, ergenler, intihar girişimi, intihar dışı kendine zarar verme davranışı, çocukluk çağı istismar öyküsü

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to assess the sociodemographic and clinical characteristics of adolescents diagnosed with major depressive disorder (MDD), with and without suicide attempts, as well as to investigate the factors predicting suicide attempts.

**Materials and Methods:** This study included 151 adolescents aged between 12 and 18 years, who were diagnosed with MDD between January 2021 and June 2022. This study has a retrospective design, and data including family sociodemographic characteristics, suicide attempts and characteristics, non-suicidal self-injury (NSSI) attempts, history of abuse, comorbid psychiatric disorders, and scores on depression and anxiety scales were extracted from the cases' polyclinic records. The participants were divided into two groups as those with suicide attempts (n=40) and those without suicide attempts (NSSI n=111), and the sociodemographic and clinical data were compared between the groups. In addition, a binary logistic regression analysis was performed to identify the predictors for suicide attempts.

**Results:** The results of the study revealed that the suicide attempt group had a higher age (p=0.023), less maternal years of education (p=0.026), higher rates of self-injurious behavior (p<0.001), more severe depression (p=0.021) and anxiety (p=0.018) symptoms, and higher rates of history of childhood abuse (p=0.001). The binary logistic regression analysis performed to predict suicide attempts in those with an MDD diagnosis determined NSSI and history of abuse to be predictors.

**Conclusion:** A better understanding of predictive factors of suicide attempts in adolescents with depression may help establish targets for early intervention and inform more effective prevention strategies. Particularly, the presence of self-injurious behaviors and history of childhood abuse should be warning for suicide attempts.

**Keywords:** Major depressive disorder, adolescents, suicide attempt, non-suicidal self-injury, childhood abuse

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

**Tel.:** +90 553 552 50 62 **E-posta:** esenyildirim08@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2457-5832

**Geliş tarihi/Received:** 13.04.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.  
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.  
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



## GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), çocuk ve ergenlerin sosyal uyumlarını, bilişsel ve duygusal gelişimlerini etkileyen, günlük yaşamlarında önemli işlevsellik kaybına yol açan psikiyatrik bir hastalıktır. Kalıcı ve tekrarlayan depresif veya sınırlı bir ruh halinin yanı sıra zevkli aktivitelere olan ilginin azalması ve dikkat, uyku ve iştah gibi alanlardaki semptomlarla karakterizedir<sup>1</sup>. Ergen depresyonunun yaşam boyu prevalansı %11'dir<sup>2</sup>. Bu dönemdeki depresif depizotlar, zayıf psikososyal işlevsellik (örneğin; ebeveynlerle daha fazla çatışma, daha düşük akademik performans) ve daha sık risk alma davranışları (örneğin, madde kullanımı, erken başlangıçlı cinsel davranışlar, intihar girişimleri) ile ilişkilidir<sup>3,4</sup>.

Ergen depresyonu ve intihar ciddi halk sağlığı sorunlarıdır. Önceki çalışmalar ergen depresyonu ile intihar girişimleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Depresyon yaşayan hastalar, depresyonu olmayanlara göre düşünme, planlama ve intihar girişimi gibi intihar davranışları açısından daha yüksek risk altındadır<sup>5</sup>. Yetişkinlerle ilgili literatüre paralel olarak MDB, ergenlerde intihar girişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve depresyonu olan ergenlerin intihar girişiminde bulunma riski, depresyonu olmayan ergenlere göre altı kat daha yüksektir<sup>6</sup>. Depresyon tanısı alan ergenlerin yaklaşık %30'unun intihar girişiminde bulunduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>.

Depresif ergenlerde intihar girişimi riskinin yüksek olması, bu popülasyondaki diğer ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Düşük sosyoekonomik düzey, ebeveynlerin boşanma öyküsü, ebeveynlerin psikiyatrik hastalıkları ve sorunlu aile ilişkileri gibi faktörlerin depresif ergenlerde intihar girişiminde önemli etkiye sahip olduğu belirtilmektedir<sup>8,9</sup>. Cinsel istismara uğrayan ergenler ve genç erişkinlerde intihar riski daha yüksektir<sup>10</sup>. Depresyonu olan genç bireylerde intihar girişimiyle ilişkili faktörlerin incelendiği bir derlemede, depresyonun özellikleri (tipi ve şiddeti), psikiyatrik komorbiditeler (özellikle anksiyete ve madde kullanım bozuklukları) ve nörolojik özelliklerin (prefrontal, subkortikal ve serebellar bölgelerdeki yapısal ve işlevsel değişiklikler) intihar sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur<sup>11</sup>. İntihara yönelik olmayan kendine zarar verme öyküsünün (NSSI) de gelecekteki intihar girişimleri için bir klinik gösterge olduğu belirtilmiştir<sup>12,13</sup>.

Depresyonlu ergenlerde intihar girişimiyle ilişkili faktörleri artıran etkenlerin daha iyi anlaşılması, erken müdahale için hedeflerin belirlenmesine ve daha etkili önleme stratejilerinin oluşturulmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle, intihar girişimi olan ve olmayan MDB tanılı ergenlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmeyi ve bu özellikler ile intihar girişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği'nde MDB tanısı konulan 12-18 yaş arası 151 ergen dahil edildi. Bu çalışma retrospektif bir çalışmaydı ve ailenin sosyodemografik özellikleri, intihar girişimleri ve özellikleri, NSSI'nin, istismar öyküsü, komorbid psikiyatrik bozukluklar, depresyon ve anksiyete ölçeği puanlarını içeren veriler olguların poliklinik kayıtlarından elde edildi. Verilerin toplanmasından sorumlu olan çocuk ve ergen psikiyatristleri olan yazarlar, hastaların dosyalarını değerlendirerek tüm olgular üzerinde görüş birliğine vardılar. Dahil edilme kriterleri şu şekildeydi: (I) 12 ila 18 yaş arası hastalar; (II) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5. baskıdaki (DSM-5) depresyon için tanı kriterlerini karşılayan hastalar. Diğer yandan, dışlama kriterleri şu şekildeydi: (I) şizofreni, bipolar bozukluk, zihinsel engellilik, otizm spektrum bozukluğu gibi diğer zihinsel bozuklukları olan hastalar; (II) ciddi organik bozuklukları olan hastalar; (III) mevcut çalışma için kaydedilecek verilerin eksik olduğu dosyalara sahip hastalar.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: B.30.2.ATA.0.01.00/506, tarih: 30/06/2022). Onay alındıktan sonra belirtilen tarihlerdeki olguların dosyaları incelendi ve dahil etme ve dışlama kriterlerine göre bir veri seti oluşturuldu. Katılımcılar daha önce intihar girişiminde bulunanlar ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve istatistiksel analizler yapıldı.

### Veri Toplama Araçları

**Çocuklarda Depresyon Envanteri (CDI):** Kovacs<sup>14</sup> tarafından 6-17 yaş arası çocuklarda depresyonu değerlendirmek amacıyla geliştirilen ölçek 27 maddeden oluşmaktadır. Her madde semptom şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan alır. Yüksek puanlar yüksek düzeyde depresyona işaret etmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında ölçeğin Cronbach  $\alpha$  iç tutarlılık katsayısı 0,80 olarak belirlendi<sup>15</sup>.

**Beck Anksiyete Ölçeği (BAI):** Ulusoy ve ark.<sup>16</sup> tarafından Türkçeye uyarlanan ölçek, anksiyete ile ilgili belirli tutum ve semptomları değerlendirmektedir. Ölçek 21 maddeden oluşmakta ve her madde için dört ifadeden biri seçilmektedir. Alınabilecek en yüksek puan 84, en düşük puan ise 21'dir. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,92 ile 0,94 arasındadır.

**Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu:** Poliklinik dosyalarından elde edilen verilere dayanarak yazarlar tarafından oluşturulan bir formdur. Çocuğun yaşı ve cinsiyeti, ebeveyn yaşı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, zihinsel hastalık



öyküsü, NSSI/intihar öyküsü, ailenin ekonomik durumu, aile ilişkilerindeki sorunlar, akran ilişkilerindeki sorunlar, psikiyatrik ve tıbbi komorbiditeler, istismar öyküsü ve NSSI/intihar modelleri gibi verileri içermektedir.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences versiyon 22.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sosyodemografik ve klinik verileri özetlemek için tanımlayıcı analizlerden yararlandı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma değerleri ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler, grupların normal dağılıma sahip olup olmadığına bağlı olarak bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İntihar girişimlerinin yordayıcılarını belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmaya 12 -18 yaşları arasındaki 151 ergen dahil edildi. Kırk katılımcının (33 kız, 7 erkek) daha önce intihar girişiminde bulunduğu, 111 kişinin (77 kız, 34 erkek) ise intihar girişiminde bulunmadığı (non-intihar girişimi) belirlendi. Gruplar cinsiyet açısından anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,079$ ). İntihar girişiminde bulunan grubun yaş ortalaması ( $15,05 \pm 1,7$  yıl), intihar girişiminde bulunmayan grubun yaş ortalamasından ( $14,23 \pm 2,3$  yıl) anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,023$ ). İntihar girişiminde bulunan grupta annenin eğitim yılı anlamlı olarak daha düşüktü (intihar girişimi= $5,6 \pm 3,5$ , non-intihar girişimi= $7,62 \pm 4,8$ ;  $p=0,026$ ). Diğer sosyodemografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

İntihar girişiminde bulunan grupta intihar örüntüleri incelendiğinde olguların %69,2'sinin ilaç veya kimyasal alarak, %12,7'sinin yüksekte atlayarak, %10,3'ünün keserek, %7,7'sinin asarak intihar girişiminde bulunduğu belirlendi.

Tablo 1. Ergenlerin ve ebeveynlerinin sosyodemografik özellikleri				
	İG (n=40) Ortalama $\pm$ SS/%	Non-İG (n=111) Ortalama $\pm$ SS/%	t/z/ $\chi^2$	p
Yaş	15,05 $\pm$ 1,7	14,23 $\pm$ 2,3	2,307	0,023
Cinsiyet				0,079
Kadın	%82,5	%69,4	2,563	
Erkek	%26,5	%30,6		
Kronik fiziksel hastalık	%2,6	%9,9	2,025	0,297
Annenin yaşı (yıl)	42,00 $\pm$ 5,71	41,65 $\pm$ 6,25	0,286	0,776
Babanın yaşı (yıl)	46,34 $\pm$ 6,04	45,92 $\pm$ 6,159	0,338	0,737
Annenin eğitimi (yıl)	5,6 $\pm$ 3,5	7,62 $\pm$ 4,8	-2,289	0,026
Babanın eğitimi (%) (yıl)	8,65 $\pm$ 4,64	9,43 $\pm$ 4,48	-0,741	0,463
Anne çalışıyor	%14,7	%25,3	1,612	0,204
Baba çalışıyor	%88,2	%90,8	0,189	0,663
Annenin psikiyatrik rahatsızlığı	%17,6	%19,8	0,076	0,783
Babanın psikiyatrik rahatsızlığı	%11,4	%9,3	0,134	0,714
Annenin fiziksel hastalığı	%23,5	%24,8	0,021	0,886
Babanın fiziksel hastalığı	%27,8	%19,0	0,134	0,714
Aile tipi				0,495
Çekirdek aile	%79,5	%74,3		
Geniş aile	%12,8	%16,5		
Parçalanmış aile	%7,7	%9,2	1,406	
Aile geliri				0,563
Düşük	%44,7	%35,8		
Orta	%47,4	%52,3	1,148	
Yüksek	%7,9	%11,9		
Ailede NSSI/intihar girişimi öyküsü	%7,7	%4,6	0,542	0,435

İG: İntihar girişimi, Non-İG: İntihar girişiminde bulunmayan, Non-NSSI: İntihar amaçlı olmayan kendine yaralanma, SS: Standart sapma

**Tablo 2. Ergenlerin klinik özellikleri**

	İG (n=40) Ortalama±SS/%	Non-İG (n=111) Ortalama±SS/%	t/z/χ <sup>2</sup>	p
Aile ilişkilerinde sorunlar	%72,5	%68,2	0,257	0,612
Akran ilişkilerinde sorunlar	%68,4	%62,4	0,445	0,505
NSSI	%67,5	%22,3	26,729	<0,001
CDI toplam skoru	29,67±10,03	23,44±9,7	2,405	0,021
BAI toplam skoru	36,1±13	21,89±13,29	2,730	0,018
Psikiyatrik komorbidite	%50	%43,6	4,108	0,579
Çocuklukta istismar	%37,5	%13,5	10,626	0,001

İG: İntihar girişimi, Non-İG: İntihar girişiminde bulunmayan, Non-NSSI: İntihar amaçlı olmayan kendine yaralanma, CDI: Çocuklarda Depresyon Envanteri, BAI: Beck Anksiyete Ölçeği, SS: Standart sapma

**Tablo 3. Majör depresif bozukluk tanısı alan ergenlerde intihar girişimlerinin prediktörleri**

	β	S.E.	p	Exp(B)	EXP(B) için %95 GA	
					Alt	Üst
Devamlı	-1,988	1,971	0,313	0,137		
Yaş	0,117	0,134	0,381	1,124	0,865	1,461
Cinsiyet	-0,579	0,601	0,336	0,561	0,173	1,821
Aile ilişkilerinde sorunlar	0,797	0,556	0,151	2,219	0,747	6,596
Akran ilişkilerinde sorunlar	0,183	0,487	0,708	1,200	0,462	3,119
Psikiyatrik komorbidite	0,017	0,456	0,971	0,983	0,402	2,404
Çocuklukta istismar	1,159	0,533	0,030	0,314	0,110	0,892
NSSI/intihar girişiminin aile öyküsü	0,790	1,065	0,458	0,454	0,056	3,661
NSSI	2,085	0,501	<0,001	0,124	0,047	0,332

İG: İntihar girişimi, Non-İG: İntihar girişiminde bulunmayan, Non-NSSI: İntihar amaçlı olmayan kendine yaralanma, GA: Güven aralığı

Gruplar NSSI açısından karşılaştırıldığında intihar girişimi olan grupta NSSI oranı %67,5, intihar girişimi olmayan grupta ise %22,3 olarak bulundu ( $p<0,001$ ). İntihar girişiminde bulunan grubun CDI (intihar girişimi CDI toplam puanı=29,67±10,03; non-intihar girişimi CDI toplam puanı=23,44±9,7  $p=0,021$ ) ve BAI (intihar girişimi toplam puanı= 36,1±13,32 non-intihar girişimi toplam puanı=21,89±13,29  $p=0,018$ ) puanları anlamlı derecede yüksekti. Psikiyatrik yandaş hastalıklar ise intihar girişiminde bulunan grupta %50, intihar girişiminde bulunmayan grupta ise %43,6 oranında saptandı ve gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,579$ ). İntihar girişiminde bulunan grubun ek hastalıkları arasında anksiyete bozukluğu (%17,5), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) (%12,5), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%7,5), obsesif kompulsif bozukluk (%7,5) ve konversiyon bozukluğu (%5) yer alıyordu. İntihar girişiminde bulunmayan grupta ise eşlik eden hastalıklar arasında anksiyete bozukluğu (%12,7), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%12,7), TSSB (%10,9), obsesif kompulsif bozukluk (%3,7) ve konversiyon bozukluğu (%3,6) yer aldı. Çocuklukta istismar öyküsü intihar girişimi olan grupta %37,5 oranında pozitif iken intihar girişimi olmayan grupta bu oran %13,5 idi ( $p=0,001$ ). Grupların klinik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Depresyon tanısı varlığında intihar girişimlerini öngörmek amacıyla yapılan ikili lojistik regresyon analizi, NSSI ve istismar öyküsünün yordayıcı olduğunu ortaya çıkardı. Sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada intihar girişimi olan ve olmayan MDB tanısı alan ergenlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerini karşılaştırmayı ve intihar girişimini yordayan faktörleri araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonuçları, intihar girişiminde bulunan grubun yaşının daha yüksek olduğunu, annenin eğitiminin daha az olduğunu, kendine zarar verme davranışının daha yüksek olduğunu, depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha şiddetli olduğunu ve çocuklukta istismar öyküsünün daha yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca MDB tanısı alan ergenlerde NSSI varlığı ve çocukluk çağı travma öyküsünün intihar girişiminin yordayıcısı olduğu bulundu.

Gençlerde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer alan tamamlanmış intihar için bir risk faktörü olan intihar davranışı ile ilişkili faktörlerin araştırılması, intihar davranışının önlenmesi amacıyla risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve bu bireylere yönelik uygun müdahale programlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır<sup>17</sup>. Özellikle psikiyatrik bozukluğu

olan bireylerde intihar girişimlerinin azaltılması çeşitli ülkelerde önemli bir halk sağlığı hedefidir<sup>18</sup>. İntihar girişimiyle ilişkisi olan en yaygın psikiyatrik bozukluğun MDB olduğu göz önüne alındığında, MDB tanısı alan ergenlerde intihar girişimiyle ilişkili faktörlerin araştırılması intiharın önlenmesine yönelik çalışmaların odak noktası olmalıdır<sup>19</sup>.

İntihar girişimi olan ve olmayan MDB tanısı alan ergenlerin sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ve annenin eğitim yılı açısından farklılıklar ortaya çıktı. İntihar girişiminde bulunan grubun yaş ortalaması daha yüksekti. Çalışmalar, hem MDB hem de toplum örneğinde yaşla birlikte artan akademik ve kişilerarası ilişkilerle ilgili stresörlerin artması, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve daha şiddetli depresif semptomlardaki artış nedeniyle intihar girişimlerinin daha büyük ergenlerde daha yaygın olduğunu göstermiştir<sup>20-22</sup>. Bu sonuç, literatürde, intihar girişimlerinin daha büyük ergenler arasında daha yaygın olduğunu gösteren kanıtlarla tutarlıdır. Hem toplum örneğinde hem de klinik örnekte düşük ebeveyn eğitim düzeyinin ergenlerdeki intihar girişimleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ebeveyn eğitiminin ergenlerin ruhsal durumları ve intihar riski üzerindeki etkilerinin ciddi şekilde ele alınması önerilmiştir. Ayrıca bu ilişkinin kültürel, psikososyal ve/veya biyolojik faktörlere bağlı olarak farklı coğrafi ve ekonomik bağlamlarda değişebileceği anlatılmış ve ergen intihar davranışlarının klinik yönetiminde kültürel ve ailesel bağlamların dikkate alınmasının önemi vurgulanmıştır<sup>23,24</sup>. Türkiye'de depresif kız ergenlerde intihar davranışının şiddetini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, intihar şiddetini yordayan tek faktör olan annenin toplumsal cinsiyet eşitsizliği algısının, annenin eğitim düzeyiyle ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>25</sup>. İntihar girişiminde bulunan grupta ebeveyn eğitim düzeyinin daha düşük olduğuna dair sonucumuz, literatürde bildirilen sonuçları doğrulamaktadır. Gruplar arasında sadece anne eğitim durumunun farklılık göstermesi, kültürel ve ailesel faktörlerin etkisine bağlanabilir.

Çalışmamızın önemli bir bulgusu intihar girişiminde bulunan grupta NSSI davranışının daha yüksek oranda olmasıdır. Ayrıca önceki çalışmalarda, ergenlerde kendine zarar verme davranışını ciddi bir intihar riskinin izlediği gösterilmiştir<sup>26</sup>. NSSI'nin depresif ergenlerde intihar girişimleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ergenlerde SSRI-dirençli depresyonun tedavisi (TORDIA) çalışmasında, NSSI öyküsünün (ancak intihar girişimi değil) 28 haftalık bir süre boyunca intihar girişiminin önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur<sup>27</sup>. Ergen Depresyonu, Antidepresan ve Psikoterapi (ADAPT) çalışmasında, NSSI 28 haftalık bir takip süresi boyunca intihar girişimini öngörmüştür<sup>13</sup>. Depresif ergenleri 8 yıl boyunca izleyen longitudinal bir çalışmada NSSI'nin intihar davranışının güçlü bir yordayıcısı olduğu belirlenmiştir<sup>12</sup>. Literatürle tutarlı olan sonucumuz, depresyonlu ergenlerde NSSI'nin kapsamlı

bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavisinin gerekliliğini vurgulamaktadır. NSSI için geliştirilmiş değerlendirme ve müdahale stratejileri intihar davranışının önlenmesini sağlayabilir.

Depresyonun şiddetine bakıldığında intihar girişiminde bulunan grupta semptom şiddetinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Literatürde depresyon şiddeti ve intihar eğilimine ilişkin sonuçlar farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar depresyon şiddeti ile intihar eğilimi arasında ilişki olduğunu gösterse de<sup>12,28</sup>, bazıları ise ilişkili olmadığını öne sürmektedir<sup>29</sup>. Çalışmalardan elde edilen bu farklı sonuçlar, genç bireylerde depresyon şiddeti ile intihar eğilimi arasındaki ilişkinin çok sayıda psikolojik ve sosyal faktörden etkilenmesine bağlanmaktadır. İntihar girişiminde bulunan grupta depresyon şiddetinin daha yüksek olması, intihar girişimi riskinin tanınmasında depresif bozukluk belirtilerinin şiddetini ergenlerin bakış açısından anlamının kritik önemini vurgulamaktadır. Bu sonuçlar, bu klinik risk faktörlerini hedef alacak müdahalelere rehberlik edebilir.

İntihar girişiminde bulunan grupta anlamlı düzeyde daha şiddetli anksiyete belirtileri vardı. Ancak eşlik eden anksiyete bozukluğu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Depresyonu olan genç bireylerde, psikiyatrik komorbiditeler, özellikle de komorbid anksiyete bozukluğu, intihar eğilimi ile ilişkilendirilmiştir. Fakat komorbid anksiyete bozukluğu ile ilişkili yüksek intihar eğiliminin, anksiyetenin spesifik özellikleriyle mi yoksa psikiyatrik hastalık yükündeki genel artışla mı ilişkili olduğu açıklığa kavuşturulmamıştır. Hatta bazı çalışmalar bu ilişkinin kategorik anksiyete bozukluğu tanılarından ziyade anksiyetenin spesifik belirtilerinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>30</sup>. İlk depresif dönemini yaşayan ergenler ve genç yetişkinlerde intihar girişimleri, anksiyete ve çocukluk çağındaki kötü muamele arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada epizodlarda anksiyete belirtilerinin intihar girişimlerini yordadığı ve aynı zamanda çocukluk çağında kötü muamele ile intihar girişimleri arasındaki ilişkide aracı rol oynadığı gösterilmiştir<sup>10</sup>. Bu sonuç, komorbid anksiyete bozukluğunun olmadığı durumlarda bile intiharı önleme stratejilerinde anksiyete belirtilerinin terapötik bir hedef olması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu ise intihar girişiminde bulunan grupta çocuklukta istismar öyküsü oranının daha yüksek olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar da genel olarak bu sonuçla uyumludur. Bu çalışmalar, doğru duygusal regülasyon ve baş etme yeteneklerinin gelişimini engelleyen ailesel ve çevresel koşulların yanı sıra çocuklukta istismar öyküsü olanların, travmanın HPA eksenini üzerindeki olumsuz etkisinden kaynaklanan psikososyal strese yatkınlığın artması gibi faktörlerden dolayı, intihar riskinin daha yüksek olabileceğini bildirmişlerdir<sup>10,31-33</sup>. Bu nedenlere

ek olarak TSSB'nin de önemli etkileri olabilir. Çalışmamızda komorbid TSSB açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak anksiyete bozukluğunda olduğu gibi tanı konulmasa da spesifik belirtiler üzerinden etki görülmesi mümkün olabilir. Bu nedenle istismar öyküsünün yanı sıra TSSB belirtilerini de içerecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak MDB'li ergenlerde intihar girişiminin yordayıcılarını araştırdık. NSSI ve çocuklukta istismar öyküsünün intihar girişimini öngördüğünü bulduk. MDB'li ergenlerde intihar girişiminin yordayıcılarını inceleyen bir takip çalışmasında, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, NSSI öyküsü ve fiziksel ve/veya cinsel istismar öyküsünün önemli yordayıcılar olduğu bulunmuştur<sup>27</sup>. Ayrıca önceki çalışmalar, bu iki öngörücü faktörün (NSSI ve çocuklukta istismar öyküsü) sıklıkla bir arada bulunduğunu ve istismar öyküsünün NSSI için risk oluşturduğunu göstermiştir<sup>34</sup>. Çocukluk çağındaki istismar, duygu regülasyon stratejilerinin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir ve yetersiz duygu düzenleme stratejileri, NSSI'nin bir duygu başa çıkma davranışı biçimi olarak kullanılma riskini artırabilir<sup>35</sup>. Bu sonuç, MDB'li ergenlerde NSSI ve istismar öyküsünün acil değerlendirme ve tedavi gerektirebileceği konusuna dikkat çekmelidir. Ayrıca bu yakından ilişkili durumlar için ortak risk ve koruyucu faktörlerin dikkate alınması, altta yatan ortak mekanizmalara yönelik müdahalelerin (duygu regülasyonundaki zorluklar gibi) tedavi planına dahil edilmesinin gerekliliğine işaret etmektedir.

### Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın sonuçları bazı sınırlılıklar dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Çalışmamızın kesitsel dizaynı nedeniyle, sosyodemografik-klinik özellikler ile intihar girişimi arasında longitudinal bir ilişkinin olup olmadığı tespit edilememiştir. Çalışmamızda yapılandırılmış görüşme araçları kullanılmamış olup, DSM-5'e dayalı klinik görüşmeler kullanılmıştır. İntiharın değerlendirilmesinde bir ölçek kullanılmadı ve hasta dosyalarından elde edilen bilgilere dayanıldı. Bu nedenle intihar düşüncesi net olarak izole edilememiştir ve bu konuda spesifik bir veri sunulamamıştır. Son olarak, bir TSSB ölçeğinin olmayışı önemli bir sınırlılıktır. Bu nedenle MDB'de intihar girişimleri ile çocukluk çağı istismar öyküsü ile yakından ilişkili olan TSSB belirtileri arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

### SONUÇ

İntihar girişimleri MDB tanısı alan ergenler için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu genç bireylerde intihar girişimiyle ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılması, erken müdahale için hedeflerin belirlenmesine ve daha etkili önleme stratejilerinin oluşturulmasına yardımcı olabilir. Özellikle kendine zarar verme davranışlarının varlığı ve çocuklukta istismar öyküsü intihar girişimleri için bir uyarı işareti olmalı ve intihar girişimlerinin

önlenmesi için ele alınmalıdır. MDB'li ergenlerde intihar girişimlerinin nedenlerinin anlaşılması ve bu davranışların klinik öngörüsü ve önlenmesine yönelik uygulanabilir stratejiler geliştirilmesi için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle spesifik psikiyatrik semptomların veya semptom ağlarının analizini içeren gelecekteki araştırmalar, MDB'li ergenler arasındaki intihar eğilimini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma onayı Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alınmış olup, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür (karar numarası: B.30.2.ATA.0.01.00/506, tarih: 30.06.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Y.D., M.A.A., A.B., H.D., Konsept: E.Y.D., M.A.A., H.D., Dizayn: E.Y.D., M.A.A., H.D., Veri Toplama veya İşleme: E.Y.D., M.A.A., A.B., H.D., Analiz veya Yorumlama: E.Y.D., M.A.A., A.B., H.D., Literatür Arama: E.Y.D., M.A.A., A.B., Yazan: E.Y.D., M.A.A., A.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. vol 5. American psychiatric association Washington, DC; 2013.
2. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:37-44.
3. Auerbach RP, Tsai B, Abela JR. Temporal relationships among depressive symptoms, risky behavior engagement, perceived control, and gender in a sample of adolescents. *Journal of research on adolescence*. 2010;20:726-47.
4. Fröjd SA, Nissinen ES, Pelkonen MU, Marttunen MJ, Koivisto AM, Kaltiala-Heino R. Depression and school performance in middle adolescent boys and girls. *J Adolesc*. 2008;31:485-98.
5. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018;212:279-86.
6. Nock MK, Green JG, Hwang I, McLaughlin KA, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:300-10.
7. Rey JM, Bella-Awusah TT, Liu J. Dépression de l'enfant et de l'adolescent. Rey, JM, IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2012.

- Available from: [https://iacapap.org/\\_Resources/Persistent/7ab800bfe028ae766e96c066fd2bf998aeaa2081/E.1-Depression-FRENCH-2015.pdf](https://iacapap.org/_Resources/Persistent/7ab800bfe028ae766e96c066fd2bf998aeaa2081/E.1-Depression-FRENCH-2015.pdf)
8. van Velzen LS, Toenders YJ, Kottaram A, Youzchalveen B, Pilkington V, Cotton SM, et al. Risk Factors for Suicide Attempt During Outpatient Care in Adolescents With Severe and Complex Depression. *Crisis*. 2023;44:232-9.
  9. Consoli A, Peyre H, Speranza M, Hassler C, Falissard B, Touchette E, et al. Suicidal behaviors in depressed adolescents: role of perceived relationships in the family. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013;7:8.
  10. Chen H, Li W, Cao X, Liu P, Liu J, Chen X, et al. The Association Between Suicide Attempts, Anxiety, and Childhood Maltreatment Among Adolescents and Young Adults With First Depressive Episodes. *Front Psychiatry*. 2021;12:745470.
  11. Moller CI, Davey CG, Badcock PB, Wrobel AL, Cao A, Murrihy S, et al. Correlates of suicidality in young people with depressive disorders: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022;56:910-48.
  12. Tuisku V, Kiviruusu O, Pelkonen M, Karlsson L, Strandholm T, Marttunen M. Depressed adolescents as young adults - predictors of suicide attempt and non-suicidal self-injury during an 8-year follow-up. *J Affect Disord*. 2014;152-154:313-9.
  13. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Dubicka B, Goodyer I. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry*. 2011;168:495-501.
  14. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr*. 1981;46:305-15.
  15. Oy B. Çocuklar için Depresyon Ölçeği geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1991;2:137-40.
  16. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12:163.
  17. Shain BN; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Suicide and suicide attempts in adolescents. *Pediatrics*. 2007;120:669-76.
  18. Service UPH. The Surgeon General's call to action to prevent suicide. Washington, DC; 1999.
  19. Li XY, Tabarak S, Su XR, Qin Z, Chai Y, Zhang S, et al. Identifying clinical risk factors correlate with suicide attempts in patients with first episode major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2021;295:264-70.
  20. Cho S-J, Jeon H-J, Kim J-K, Suh T-W, Kim S-U, Hahm B-J, et al. Prevalence of suicide behaviors (suicidal ideation and suicide attempt) and risk factors of suicide attempts in junior and high school adolescents. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2002;1142-55.
  21. Barbe RP, Williamson DE, Bridge JA, Birmaher B, Dahl RE, Axelson DA, et al. Clinical differences between suicidal and nonsuicidal depressed children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:492-8.
  22. Brent DA, Baugher M, Bridge J, Chen T, Chiappetta L. Age- and sex-related risk factors for adolescent suicide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:1497-505.
  23. Chen PJ, Mackes N, Sacchi C, Lawrence AJ, Ma X, Pollard R, et al. Parental education and youth suicidal behaviours: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022;31:e19.
  24. Assari S, Boyce S, Bazargan M, Caldwell CH. African Americans' Diminished Returns of Parental Education on Adolescents' Depression and Suicide in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2020;10:656-68.
  25. Kafali HY, Işık A, Ocakoglu BK, Kardaş B, Kardaş Ö, Müjdecioğlu Demir G, et al. Depresif kız ergenlerde intihar davranışının şiddeti, algılanan cinsiyet eşitliği ve çocukluk çağı travmalarının ilişkisi: Türkiye'nin bölgelerine göre farklılıklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2022;25.
  26. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet*. 2012;379:2373-82.
  27. Asarnow JR, Porta G, Spirito A, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, et al. Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:772-81.
  28. Soylu N, Taneli Y, Taneli S. Depresyonu Olan Ergenlerde İntihar Davranışını Etkileyen Sosyal, Emosyonel ve Kognitif Faktörlerin Araştırılması. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2013;50:352-9.
  29. Zhang S, Chen JM, Kuang L, Cao J, Zhang H, Ai M, et al. Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents. *BMC Psychiatry*. 2016;16:337.
  30. Tuisku V, Pelkonen M, Karlsson L, Kiviruusu O, Holi M, Ruuttu T, et al. Suicidal ideation, deliberate self-harm behaviour and suicide attempts among adolescent outpatients with depressive mood disorders and comorbid axis I disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15:199-206.
  31. Dias de Mattos Souza L, Lopez Molina M, Azevedo da Silva R, Jansen K. History of childhood trauma as risk factors to suicide risk in major depression. *Psychiatry Res*. 2016;246:612-6.
  32. Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:103-14.
  33. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 2010;197:378-85.
  34. Thomassin K, Shaffer A, Madden A, Londino DL. Specificity of childhood maltreatment and emotion deficit in nonsuicidal self-injury in an inpatient sample of youth. *Psychiatry Res*. 2016;244:103-8.
  35. Qian H, Shu C, Feng L, Xiang J, Guo Y, Wang G. Childhood Maltreatment, Stressful Life Events, Cognitive Emotion Regulation Strategies, and Non-suicidal Self-Injury in Adolescents and Young Adults With First-Episode Depressive Disorder: Direct and Indirect Pathways. *Front Psychiatry*. 2022;13:838693.