

NKMMJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 12

Sayı/Issue: 3

Eylül/September 2024

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Propolisin Antidepresan Etkisi

Ali TAŞKIRAN, Fadime CANBOLAT, Sena Nur YÜCELLİ, Burcu ÇEVRELİ; İstanbul, Çanakkale, Türkiye; Pavia, İtalya

İleri Evre Hepatoselüler Karsinomda Prognostik Belirteçler

Melek ÖZDEMİR, Gamze GÖKOZ DOĞU, Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ, Atike Gökçen DEMİRAY, Burçin ÇAKAN DEMİREL, Tolga DOĞAN, Taliha GÜÇLÜ KANTAR, Arzu YAREN, Serkan DEĞİRMENCİOĞLU, Semra TAŞ, Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ, Gamze Serin ÖZEL; Denizli, İstanbul, Türkiye

Bruselloz Hastalarının Klinik Olarak İrdelenmesi

Merve KILIÇ TEKİN, Enes ERBAĞCI, Kağan ŞEVİK; Ağrı, Türkiye

Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Belirleyicileri

Muhammed KARADENİZ, Cihan AYDIN, Aykut DEMİRKIRAN, Çağlar ALP; Kırkkale, Tekirdağ, Türkiye

COVID-19 ve Prognostik Mortalite İndeksleri

Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER, Emre HOCA, Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK, Fatih TÜRKER, Hayriye Esra ATAĞLU; İstanbul, Türkiye

Sepsis Sonrası Mortalite ve Ensefalopati

Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ, Caner ACAR, Zehra Tuba KARAMAN, Rabia YELLI, Hande DİK AVCI, Merve DOĞRU EFGAN, Devrim BOZKURT; İzmir, Kars, Türkiye

Bruselloz Farkındalığı ve Bilgi Düzeyi

Enes ERBAĞCI, Merve KILIÇ TEKİN; Ağrı, Türkiye

Post-Enfeksiyöz Glomerülonefrit Değerlendirilmesi

Gözde ATASEVER YILDIRIM, Sevgin TANER; Adana, Türkiye

Spondilartritlerde Fekal Kalprotektin

Ertan SARSILMAZ, Burcu BARUTÇUOĞLU, Nalan Gülşen ÜNAL, Figen YARGUCU ZİHNİ; İzmir, Türkiye

Gut Hastalarında D Tipi Kişilik

Aylin SARIYILDIZ, İlke COŞKUN BENLİDAYI, Kübra TUNCER, Ayşegül YETİŞİR, Erkan KOZANOĞLU; Adana, Türkiye

Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler

Ömer Faruk ELÇİÇEK, Mehmet KÜÇÜKÖNER; Diyarbakır, Türkiye

Kişilik Bozukluğu, Tedavi Uyumu, İntihar Girişimleri

Esat Fahri AYDIN, Hacer Akgül CEYHUN, Mine ŞAHİNGÖZ, Fatma TUYGAR OKUTUCU, Celaleddin KARTAL; Erzurum, Konya, Sivas, Türkiye

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

VATS Karinal Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyonu

Muzaffer METİN, Ayşegül ÇİFTÇİ, Dilekhan KIZIR, Melike ÜLKER, Volkan ERDOĞU; İstanbul, Türkiye

Pembrolizumab ilişkili Diabetes Mellitus

Oğuzcan ÖZKAN, Aslı GEÇGEL, Erhan GÖKMEN; İzmir, 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. Aysın 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

Doç. Dr. 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

E-posta: 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

E-posta: 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-posta: gelbuken@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0920-6895

Doç. Dr. İstemi SERİN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ağrı,
Türkiye

E-posta: serinistemi@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1855-774X

Doç. Dr. Gökay TAYLAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: taylan1091@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7015-4537

Doç. Dr. Özkan ALAN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozkan.alan@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6635-2012

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
E-posta: ruveydegarip@trakya.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-2235-9017

Doç. Dr. Pınar TOSUN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
E-posta: pınar.tosun@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2617-4610

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: aygulceltik@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4399-3746

Doç. Dr. Sera ÇETİNGÖK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: sera.cetingok@iuc.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-6098-7922

Doç. Dr. Rıdvan SİVRİTEPE

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: dr.ridvansivritepe@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0547-1883

Doç. Dr. Okcan BASAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: u_74@yahoo.de
ORCID ID: 0000-0002-5222-9136

Doç. Dr. Hüseyin KOÇAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drhkocan@gmail.com
Telefon: +90 505 404 89 03
ORCID ID: 0000-0002-0670-8080

Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

Trakya Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
E-posta: ebrutastekin@trakya.edu.tr
Telefon: +90 532 600 30 01
ORCID ID: 0000-0002-7686-7765

Doç. Dr. Tuba ÖZGÖÇER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
E-posta: tubaogocer@harran.edu.tr
Telefon: +90 543 370 18 79
ORCID ID: 0000-0002-4590-1342

Dr. Öğr. Üyesi Aykut DEMİRKIRAN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: aykutdemirkiran@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-8322-3514

Prof. Dr. Gamze VAROL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: gvarol@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-3490-3406

Doç. Dr. Tamer TUNÇKALE,

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: ttunc kale@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4534-0864

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: ttunc kale@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



DANIŞMA KURULU

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 İtr 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

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

Bezmiâlem 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

Marca 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 Hastalıklar ve Onkolojik Hastalıklar 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

Prof. Dr. Nazım Serdar TURHAL

Roswell Park Kapsamlı Kanser Merkezi'ne bağlı Walker Kanseri Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, New York, ABD

Prof. Dr. Ricardo A. AUDISIO

Göteborg Üniversitesi, Onkolojik Cerrahi Bölümü, Göteborg, İsveç



Derginin “Yayın Etiği” ve “Yazarlara Talimatlar” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://namikkemalmedj.com/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları, ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillendirilmektedir. Dergimiz, ayrıca “Akademik Yayıncılıkta En İyi Uygulamala ve Şeffaflık İlkeleri” ile (doaj.org/bestpractice) uyum içindedir. Namık Kemal Medical Journal (NKMJ), **Emerging Sources Citation Index, Ulakbim Tr Dizin, EBSCO: CINAHL Complete, Türk Medline, Ideal Online, J-Gate, CAB International (CABI), Gale Academic OneFile, DOAJ, Embase, Chemical Abstract Services** ve **Türkiye Atıf Dizini**’nde indekslenmektedir.

Dergi, çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

Sahip: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adına Erdoğan Gültekin

Sorumlu Yönetici: Burçin Nalbantoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 145 Sıçanlarda Kronik Öngörülemeyen Hafif Stres Kaynaklı Depresyon Modelinde Propolisin Antidepresan Etkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Antidepressant Effect of Propolis in Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression Model in Rats
Ali TAŞKIRAN, Fadime CANBOLAT, Sena Nur YÜCELLİ, Burcu ÇEVRELİ; İstanbul, Çanakkale, Türkiye; Pavia, İtalya
- 155 ALBI Skoru ve Lenfosit İlişkili Enflamasyon Belirteçlerinin İleri Evre Hepatoselüler Karsinomda Prognostik Değeri: Tek Merkez Retrospektif Kesitsel Çalışma**
Prognostic Value of ALBI Score and Lymphocyte-Associated Inflammation Markers in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Single Centre Retrospective Cross-Sectional Study
Melek ÖZDEMİR, Gamze GÖKOZ DOĞU, Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ, Atike Gökçen DEMİRAY, Burçin ÇAKAN DEMİREL, Tolga DOĞAN, Taliha GÜÇLÜ KANTAR, Arzu YAREN, Serkan DEĞİRMENCİOĞLU, Semra TAŞ, Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ, Gamze Serin ÖZEL; Denizli, İstanbul, Türkiye
- 163 Bruselloz Tanılı Hastaların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Analizi: Kapsamlı Bir Çalışma**
Analysis of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Characteristics of Patients Diagnosed with Brucellosis: A Comprehensive Study
Merve KILIÇ TEKİN, Enes ERBAĞCI, Kağan ŞEVİK; Ağrı, Türkiye
- 171 Akut ST-elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Olan Hastalarda Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Belirleyicileri**
Predictors of Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction
Muhammed KARADENİZ, Cihan AYDIN, Aykut DEMİRKIRAN, Çağlar ALP; Kırıkkale, Tekirdağ, Turkey
- 176 COVID-19 Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranının ve Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Mortalite Öngördürücülüğü: Retrospektif Bir Çalışma**
The Use of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index for Predicting Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Study
Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER, Emre HOCA, Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK, Fatih TÜRKER, Hayriye Esra ATAÖĞLU; İstanbul, Türkiye
- 182 Sepsis İlişkili Ensefalopatinin 65 Yaş ve Üzeri Hastalarda Taburculuk Sonrası Bir Yıllık Mortalite Üzerine Etkisi: Retrospektif Bir Kohort Çalışması**
The Effect of Sepsis Associated Encephalopathy on One-Year Mortality in Patients Aged 65 Years and Over After Discharge: A Retrospective Cohort Study
Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ, Caner ACAR, Zehra Tuba KARAMAN, Rabia YELLİ, Hande DİK AVCI, Merve DOĞRU EFGAN, Devrim BOZKURT; İzmir, Kars, Türkiye
- 190 Bruselloz Farkındalığı ve Bilgi Düzeyi: Doğu Anadolu'dan Tek Merkez Çalışması**
Brucellosis Awareness and Knowledge: A Single Center Study From Eastern Anatolia
Enes ERBAĞCI, Merve KILIÇ TEKİN; Ağrı, Türkiye
- 198 Post-Enfeksiyöz Glomerulonefrit Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Evaluation of Post-Infectious Glomerulonephritis: Single Center Experience
Gözde ATASEVER YILDIRIM, Sevgin TANER; Adana, Türkiye
- 203 Spondiloartrit Hastalarında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Fekal Kalprotektinin Yeri: Bir Kesitsel Çalışma**
The Role of Faecal Calprotectin in the Evaluation of Disease Activity in Spondyloarthritis Patients: A Cross-sectional Study
Ertan SARSILMAZ, Burcu BARUTÇUOĞLU, Nalan Gülşen ÜNAL3, Figen YARGUCU ZİHNİ; İzmir, Türkiye
- 210 Gut Hastalarında Hastalık Özelliklerinin D Tipi Kişilik ve Hastalık Algısı ile İlişkisi**
The Relation of Disease Characteristics with Type D Personality and Illness Perception in Patients with Gout
Aylin SARIYILDIZ, İlke COŞKUN BENLİDAYI, Kübra TUNCER, Ayşegül YETİŞİR, Erkan KOZANOĞLU; Adana, Türkiye

İÇİNDEKİLER

217 Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler ve Tedavi Sonuçları: Kapsamlı Bir Analiz

Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Analysis
Ömer Faruk ELÇİÇEK, Mehmet KÜÇÜKÖNER; Diyarbakır, Türkiye

225 Tip-1 Bipolar Bozukluk Hastalarında İşlevsel Olmayan Kişilik Bozukluğu İnançları, Tedavi Uyumu ve Yaşam Boyu İntihar Girişimleri

Dysfunctional Personality Disorder Beliefs, Treatment Adherence and Lifetime Suicide Attempts of Bipolar Disorder Patients Type-1
Esat Fahri AYDIN, Hacer Akgül CEYHUN, Mine ŞAHİNGÖZ, Fatma TUYGAR OKUTUCU, Celaleddin KARTAL; Erzurum, Konya, Sivas, Türkiye

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

235 Primer Trakeal Tümör Olgusunda Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi ile Karinal Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyonu

Video-Assisted Thoracoscopic Carinal Resection and Reconstruction in A Case of Primary Tracheal Tumor
Muzaffer METİN, Ayşegül ÇİFTÇİ, Dilekhan KIZIR, Melike ÜLKER, Volkan ERDOĞU; İstanbul, Türkiye

239 Pembrolizumab İlişkili Otoimmün Diabetes Mellitus: Olgu Serisi

Pembrolizumab Associated Autoimmune Diabetes Mellitus: Case Series
Oğuzcan ÖZKAN, Aslı GEÇGEL, Erhan GÖKMEN; İzmir, Türkiye



Sıçanlarda Kronik Öngörülemez Hafif Stres Kaynaklı Depresyon Modelinde Propolisin Antidepresan Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Antidepressant Effect of Propolis in Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression Model in Rats

Ali TAŞKIRAN¹, Fadime CANBOLAT², Sena Nur YÜCELLİ³, Burcu ÇEVRELİ⁴

¹Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Hizmetleri Bölümü, Çanakkale, Türkiye

³Pavia Üniversitesi, Beşeri Bilimler ve Yaşam Bilimleri Bölümü, Pavia, İtalya

⁴Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda kronik öngörülemez depresyon modelinde propolisin antidepresan etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Wistar-Albino erkek ratlar kullanıldı ve propolis, stres, stres + propolis, ve kontrol olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her gruba sekiz hayvan atandı. Deney protokolü stres gruplarına 60 gün süreyle uygulandı ve hayvanlar farklı stresörlere maruz bırakıldı. Propolis ekstresi (100 mg/kg) propolis ve stres+propolis gruplarına deney protokolü boyunca oral yoldan verildi. Depresyon modellemesi sonucunda davranışsal değerlendirme için Zorunlu Yüzme Testi, Sükröz Tercih Testi ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testi uygulandı. Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi yöntemi ile idrarda serotonin 5-hidroksi triptamin (5-HT) ve metaboliti 5-hidroksi indol asetik asidin (5-HIAA) miktarsal analizi için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Deney işlemi sonucunda hayvanlar sakrifiye edildi.

Bulgular: Gruplar arasında davranış testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Sıçanlara stres altında propolis verilmesinin sıçanlarda şeker tüketimini değiştirdiği gösterildi ($p<0,05$). Zorunlu Yüzme Testi için, stres grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı. 5-HT ve 5-HIAA düzeyleri için gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Bulgular, propolis özütünün antidepresan benzeri etkileri sayesinde depresyonu önlemeye yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, depresyon, propolis, kronik öngörülemez stres modeli

ABSTRACT

Aim: In this study, the antidepressant effect of propolis was investigated in a model of chronic unpredictable depression in rats.

Materials and Methods: Wistar-Albino male rats were used in the study and were divided into four groups as propolis, stress, stress + propolis, and control groups. Eight animals were assigned to each group. The experimental protocol was applied to the stress groups for 60 days, and the animals were exposed to different stressors. Propolis extract (100 mg/kg) was administered orally to propolis and stress + propolis groups throughout the experimental protocol. As a result of depression modeling, the Forced Swimming Test, Sucrose Preference Test, and Elevated Plus Maze Test were applied for behavioral evaluation. Twenty-four hour urine samples were collected for quantitative analysis of serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT) and its metabolite 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. The animals were sacrificed as a result of the experiment process.

Results: It was seen that there was a statistical difference for behavioral tests between the groups ($p<0.05$). The administration of propolis to rats under stress has been shown to alter sugar consumption in rats ($p<0.05$). For Forced Swimming Test, there was a statistical difference between the stress group and the other groups. For 5-HT and 5-HIAA levels, there was no significant difference between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: The findings have shown that propolis extract may help to prevent depression, thanks to its antidepressant-like effects.

Keywords: Serotonin, depression, propolis, chronic unpredictable stress model

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fadime CANBOLAT Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Hizmetleri Bölümü, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 530 492 33 03 **E-posta:** fadime.canbolat@com.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6759-7735

Geliş tarihi/Received: 22.03.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.05.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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

Depresyon, toplumda en yaygın görülen duygu durum bozukluklarından biridir. Aynı zamanda, eşlik eden diğer tıbbi bozukluklardan kaynaklanan yüksek ölüm tehdidiyle ilişkili yaygın bir sağlık sorunudur. Depresyon uyanıklık ya da aşırı uyku hali, yorgunluk ya da enerji kaybı, kontrol duygusunun kaybı ve büyük bir işkencenin özel olarak deneyimlenmesi ile karakterize edilir. Kişinin düşünme ve performans süreçlerini etkileyerek sosyal rolünü ve üretkenliğini büyük ölçüde azaltır¹.

Depresyonun temel fizyolojisi ve patofizyolojisi incelendiğinde beyindeki bazı nörotransmitterlerin bu süreçte doğrudan etkin olduğu görülmüştür. Depresif duygu durumlarında serotonin 5-hidroksi triptamin (5-HT), dopamin ve noradrenalin nörotransmitterlerinin kritik seviyelere düştüğü ve bu kimyasalların çalışma mekanizmalarının sekteye uğradığı bilinmektedir. Bu bakış açısıyla geliştirilen antidepresan ilaç tedavileri, beyindeki bu nörotransmitterlerin seviyelerini sağlıklı duygu durum seviyelerine çıkarmak ve çeşitli inhibisyon ve aktivasyon süreçlerini kontrol etmekle görevlidir².

Son yıllarda mevcut ilaç tedavilerinin yanı sıra alternatif tıp uygulamalarının da tedavi seçeneği olarak kullanıldığı görülmektedir. Bu durumun nedenlerinin alternatif tıp uygulamaları ile kimyasal hasarın azaltılması, tedavi için gerekli ilaca ulaşmada yaşanan sorunlar ve depresyon gibi komorbiditesi yüksek hastalıklarda alternatif tıp uygulamalarının kullanılarak daha az ilaçla tedavi sürecinin sağlanması olduğu düşünülmektedir³.

Arı ürünleri arasında üzerinde en çok çalışılan madde olan propolis, vücuda birçok yönden fayda sağlayan bir ürün olarak biliniyor. Propolisin bir tedavi aracı olarak kullanım alanlarına bakıldığında kanser, nörolojik rahatsızlıklar, diş hekimliği, kardiyovasküler, sindirim ve dermatolojik hastalıklarda bir tedavi seçeneği olarak kullanıldığı görülmüştür. Propolis bileşenlerinin (kafeik asit fenetil ester, flavonoidler), indüklenmiş iskemi modelinde ve Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejeneratif bozukluklarda oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkiler gösterdiği bilinmektedir⁴. Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, çeşitli çalışmalar propolisin hem in vitro hem de in vivo modellerde nöroprotektif etkilere sahip olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, propolisin MSS üzerindeki depresan ve anksiyolitik etkileri gibi etkileri yeterince rapor edilmemiştir⁵. Bu nedenle, propolisin davranış ve ruh halini değiştirme ve nörotransmitter seviyeleri üzerindeki etkisinin araştırılması, depresyon ile ilişkisini tanımlamak için önemli görülmektedir. Apiterapi ve fitoterapi gibi alternatif tıp uygulama alanlarının kanıtlanmış aktiviteler sunmasının çok önemli bir gereklilik olduğu bilindiğinden, bu tür çalışmaların hem yeni sonuçlar elde edilmesi hem de mevcut araştırmaları destekleyen sonuçlar sunulması bilimsel açıdan çok değerlidir⁶.

Bu bilgiler göz önünde bulundurularak, bu çalışmada sıçanlarda kronik öngörülemez depresyon modeli kullanılarak propolisin antidepresan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Deneysel prosedürde sunulan stres faktörlerine maruz kalan hayvanların davranışları, mevcut ruh halleriyle orantılı olarak, belirlenen davranış testleriyle incelenmiş ve hayvanlardan toplanan idrar örneklerinde 5-HT ve metaboliti 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) seviyeleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar

Deneysel süreçte kullanılan %12'lik sukroz çözeltisi Bilgi Kimyevi Laboratuvar Ürünleri İmalat Danışmanlık Analiz Hizmetleri Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi'nden (İstanbul, Türkiye) temin edilmiştir. İdrarda 5-HT ve metaboliti 5-HIAA'yı belirlemek için CE-IVD sertifikalı ve valide edilmiş Jasem HVA-VMA-5HIAA in Urine LC-MS/MS Analiz Kiti kullanılmıştır (Sem Laboratuvar Cihazları Pazarlama San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye). Gliserin (E422) ve propolis ekstraktı (96 mg) Aksu Vital Doğal Ürünler Anonim Şirketi'nden (İstanbul, Türkiye) temin edilerek deneysel süreçte kullanılmak üzere 50 ml'lik cam şişelerde (%192; m/v) propolis ekstraktı hazırlanmıştır. Diğer kimyasallar Sigma-Aldrich, Amerika Birleşik Devletleri' den temin edilmiştir.

Hayvanlar

Bu çalışmada 12-16 haftalık ve 300-400 g ağırlığında Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar sıcaklık ve ışık kontrollü bir odada barındırıldı (12 saat karanlık-aydınlık döngüsü, 22±2 °C ve nem oranı %60±5). Tüm hayvanlar su ve pelet mamaya serbestçe erişebilmiş ve deneyler ulusal yasa ve kılavuzlara göre gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Kılavuzu dikkate alınmıştır. Bu çalışmada kullanılan protokol Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (ÜÜ-HADYEK) İstanbul, tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020-17, tarih: 22.01.2021).

Deneysel Tasarım

Bu çalışmada, 32 sıçan her grupta sekiz adet olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu için, grup hayvanlarına 60 gün boyunca gavaj yoluyla 0,4 mL salin (%0,9 NaCl) uygulanmıştır. Propolis grubunda, 0,4 mL/gün (~ 100 mg/kg) propolis ekstraktı (%192; m/v) grup hayvanlarına 60 gün boyunca günlük olarak gavaj yoluyla uygulanmıştır. Verilen propolis dozu (100 mg/kg) benzer bir çalışma⁷ dikkate alınarak belirlenmiştir. Stres grubundaki hayvanlar 60 gün boyunca çeşitli stres faktörlerine maruz bırakılmıştır. Aynı zamanda, gruptaki hayvanlara 0,4 mL fizyolojik tuzlu su (%0,9 NaCl) gavaj yoluyla uygulanmıştır. Stres + propolis grubunda, 0,4 mL/gün (~ 100 mg/kg) propolis ekstraktı (%192; m/v) 60 gün boyunca günlük olarak hayvanlara gavaj yoluyla uygulanmıştır. Aynı zamanda, grup hayvanları 60 gün boyunca çeşitli stres faktörlerine maruz bırakılmıştır.

Depresyon Modeli ve Davranışsal Testler

Kronik Öngörülemez Stres Modeli

Çalışmada depresyon modeli olarak López-López ve ark.⁸ tarafından tanımlanan kronik öngörülemez stres prosedürü uygulanmıştır. Yem kısıtlaması (12 saat), su kısıtlaması (12 saat), sürekli ışık (24 saat), kalabalık kafes (24 saat), stres faktörü uygulanmaması (24 saat), soğuk suda yüzdürme (15 dakika), hareketsiz bırakma (1,5-2 saat), yalıtım (24-48 saat), ıslak talaş (12 saat), kafesin 45° eğilmesi (5 saat), yabancı cisim (5 saat) ve hayvanların kafesler arasında değiştirilmesi (12-24 saat) şeklinde uygulanmıştır.

Yukarıda belirtilen stres prosedürü stres ve stres + propolis grubu deney hayvanlarına 60 gün boyunca her gün uygulanmıştır. Her bir stres prosedürü 8-10 kez uygulanmıştır. Deney hayvanlarının uygulanan stres prosedürünü tahmin etmelerini önlemek için aynı prosedür arka arkaya uygulanmamaya çalışılmıştır. Ayrıca stres prosedürü günün farklı saatlerinde uygulanmıştır. Sıçanların vücut ağırlıkları stres modeline başlamadan önce ve 60 gün maruz kaldıktan sonra belirlenmiştir.

Zorunlu Yüzme Testi

40 cm yüksekliğinde ve 20 cm çapında silindirik cam kap 30 cm'ye kadar su ile doldurulmuştur. Suyun sıcaklığı 24-26 °C'de tutulmuştur. Tüm gruplardaki hayvanların deney ortamına uyum sağlamaları ve öğrenmeleri için ilk gün 15 dakika yüzmelerine izin verilmiş, ardından kurulanıp tekrar kafeslerine yerleştirilmişlerdir. 24 saat sonra deneklerin beş dakika yüzmelerine izin verilmiştir⁹. Toplam süre boyunca hayvanların hareketsizlik (sadece başın suyun üzerinde olduğu ancak hareketsiz olduğu yüzme periyotları), yüzme ve tırmanma hareketlerini puanlamak için video kaydı yapılmıştır. Kayıtlar, tarafsız bir gözlemci tarafından 5 saniyelik aralıklarla puanlanarak (yüzme, tırmanma ve hareketsizlik) hesaplanmıştır¹⁰. Kaptaki su her hayvandan sonra değiştirildi. Fenerden alınan hayvanlar kurutulmuş ve sıcak bir kafese getirilmiştir. Sıçanların uzun süreli hareketsizliği, depresyonun önemli belirteçlerinden biri olan çaresizlik davranışı ile ilişkilidir, ancak depresyon benzeri bir davranıştır. Yapılan çalışmalar, uygulanan antidepresan tedaviler sonucunda hareketsizlik süresinin kıaldığını göstermiştir¹¹.

Sükroz Tercih Testi

Sükroz Tercih Testi (STT) deney hayvanlarında hazza karşı isteksizliği (Anhedoni) ölçer. Majör depresyonun ana semptomlarından biri olan Anhedoni, deney hayvanlarında zevkten kaçınmayı Anhedoni ölçmek için kullanılan STT ile ölçülür. Başlangıçta, kafesin sağ ve sol taraflarına iki farklı su şişesi yerleştirilmiştir. Deney hayvanlarının 24 saat boyunca her iki şişeden de su içmelerine izin verilmiş ve su şişeleri her 12 saatte bir değiştirilmiştir. İki eğitim gününden sonra, şişelerden

birine rastgele %2 sükroz içeren 200 mL su konulmuştur. şişeler sıçanlara verilmeden önce ve verildikten 24 saat sonra tartılmıştır. Yüzde sükroz tüketimi aşağıdaki Denklem 1^{12,13} formülüne göre hesaplanmıştır.

Sükroz Tüketim Yüzdesi= $\frac{\text{Sükroz tüketimi} \times 100}{\text{Toplam tüketim}}$ *Denklem 1*

Toplam tüketim: su ve sükroz tüketimi toplam tüketim olarak değerlendirilmiştir^{12,13}.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi için kullanılan aparat "+" şeklinde, karşılıklı iki açık kola (25x5x0,5 cm) ve bir merkeze dik ve platformlu (5x5x0,5 cm) iki kapalı kola (25x5x16 cm) sahiptir. Açık kollar düşme sayısını azaltmak için çok küçük (0,5 cm) bir duvara sahipken, kapalı kollar kolu çevrelemek için yüksek (16 cm) bir duvara sahiptir. Tüm aparat yerden 50 cm yüksekliktedir. Cihaz plastik malzemeden yapılmıştır. Platform siyah ve duvarlar opakdır. Tüm test sıçanları, davranışsal test odasının koşullarına alışmaları için ilk deneye başlamadan 30 dakika önce davranışsal test odasına aktarılmıştır. Bir uygulama hayvanı kullanılarak yapılan bir test denemesinin iki amacı vardır. İlk adım, kayıt defterindeki her şeyin yolunda olduğundan emin olmaktır. Bir diğer önemli husus ise test koşullarını mümkün olduğunca monoton tutmaktır^{14,15}. Bir sıçan, başı kapalı bir kola doğru yönlendirilmiş şekilde labirentin orta alanına yerleştirilmiştir. Yükseltilmiş artı labirent testi, uzak bir cihaz tarafından kontrol edilen bir bilgisayara bağlı bir video kamera kullanılarak kaydedilmiştir. Her bir kola giriş sayısı (bir giriş, farenin ağırlık merkezinin kola girmesi olarak tanımlanır) ve açık kollarda geçirilen süre kaydedilmiştir ve bu ölçümler anksiyete benzeri davranışın göstergeleri olarak hizmet etmektedir. Sıçanların labirentte 5 dakika boyunca serbestçe hareket etmelerine izin verilmiştir. Her denemeden sonra, koku alma ipuçlarına dayalı önyargıdan kaçınmak için tüm kollar ve çekirdek alanları, diğer temizlik solüsyonlarına kıyasla nispeten zayıf bir kokuya sahip etkili bir koku giderici madde olan %70 alkol ile temizlenmiştir¹⁴.

LC-MS/MS Yöntemi ile İdrarda 5-HT ve Metaboliti 5-HIAA'nın Kantitatif Analizi için Numune Hazırlama Prosedürü

LC-MS/MS yöntemiyle idrardaki 5-HT ve metaboliti 5-HIAA moleküllerini analiz etmek için her gruptaki sıçanların 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. İdrar örnekleri kreatin düzeylerini belirlemek için kolorimetrik yöntem kullanılarak analiz edilmiştir. Deney gruplarındaki üç sıçanın idrar örnekleri yetersiz olduğu için bu sıçanlarda kreatin ve kantifikasyon analizleri yapılamamıştır. İdrar örneklerinde 5-HT ve 5-HIAA miktar tayini Sem Laboratuvarları tarafından CE-IVD sertifikalı valide edilmiş JaseM HVA-VMA-5HIAA in Urine LC-MS/MS

Analysis Kit (Sem Laboratuvar Cihazları Pazarlama San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İdrar Örneklerinde Kolorimetrik -Jaffe Yöntemi ile Kreatin Analizi için Örnek Hazırlama Prosedürü

İdrar örnekleri, idrar örneklerindeki bireyler arası farklılıkları azaltmak için kreatinin seviyesi ile normalize edilmiştir¹⁶. İdrardaki 5-HT ve metaboliti 5-HIAA miktarını değerlendirmek için idrarın kreatin seviyeleri belirlenmiş ve kreatin miktarları hesaplamaya dahil edilmiştir. Denklem 2 ve Denklem 3'teki formül kullanılarak idrarda normalize edilmiş 5-HT ve 5-HIAA değerleri hesaplanmıştır.

$$\text{Normalize 5HT (mg/g krema)} = \frac{5\text{-HT (ppm)}}{(\text{Kreatin (mg/dL)})/100}$$

Denklem 2

$$\text{Normalleştirilmiş 5-HIAA (mg/g krema)} = \frac{5\text{-HIAA (ppm)}}{(\text{Kreatin(mg/dL)})/100}$$

Denklem 3

İdrar örnekleri 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Cobas Integra 400 Plus biyokimya otoanalizör cihazına verilen idrar örnekleri cihaz içerisinde 1/25 oranında distile su ile otomatik olarak seyreltilir. Daha sonra 512/583 nm dalga boyunda okuma yapılarak sonuçlar elde edilir. Okuma sonrasında otomatik çarpma işlemi ile sonuca ulaşılır.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımına bakıldığında normal dağılım gösterdiği görülmüştür ($p > 0.05$). Bu noktadan hareketle, gruplar arasındaki varyasyon miktarını incelemek için t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık veren ANOVA testlerinde gruplar arası karşılaştırma için popülasyon varyanslarının homojenliği dikkate alınarak post-hoc testleri olan Tukey ve Tamhane testleri kullanılmıştır. Tüm veriler %95 güven aralığında test edilmiştir.

BULGULAR

Vücut Ağırlığı

Hayvanların vücutları eğitimin planlandığı günlerin öncesinde olacak şekilde planlanmıştır. Gruplar kendi aralarında

karşılaştırılmış ve analiz Tablo 1'deki t-testi kullanılarak yapılmıştır. Kontrol, propolis ve stres + propolis gruplarında başlangıç ve son ağırlıklar arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Davranışsal Deneylelerin Değerlendirilmesi

Zorunlu Yüzme Testi ile hayvanların hareketsizlik süreleri karşılaştırılmış, gruplardaki değerler incelendiğinde stres grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (Şekil 2).

Stres prosedürlerine 60 gün boyunca maruz kalan hayvanların depresif ruh hali özelliklerinden biri olan anhedoni davranışını ölçmek için sükröz tercih testi uygulanmış ve sonuçlar ANOVA ile karşılaştırılmıştır. Sükröz tüketimi stres grubunda tüm gruplara göre daha düşüktü ($p < 0.05$) (Şekil 3).

Hayvanların anksiyetelerinin davranışları üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan yükseltmiş artı labirent testinde, kapalı kolda kalma süreleri gruplar arasında karşılaştırılmış ve stres grubu ile propolis ve propolis + stres grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Şekil 4).

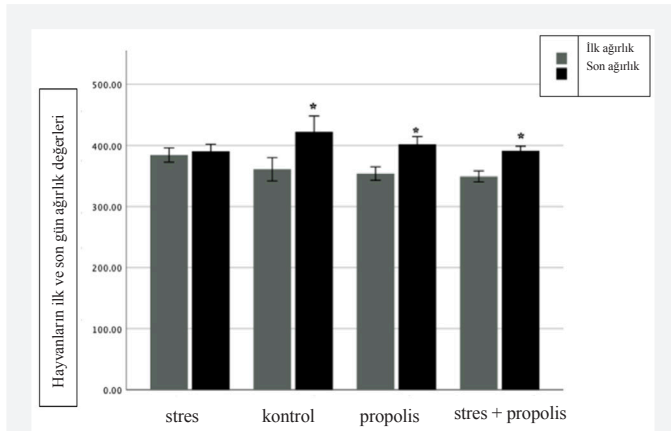
Yükseltmiş artı labirent testindeki açık kol süreleri gruplar arasında karşılaştırılmış ve propolis ile stres grupları arasında ve stres + propolis grubu ile stres grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Şekil 5).

İdrarda 5-HT ve Metaboliti 5-HIAA'nın Kantitatif Analizi

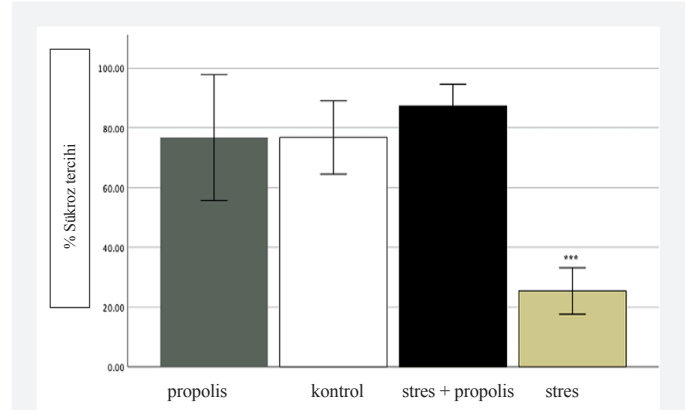
İdrarda analiz edilen 5-HT ve metaboliti 5-HIAA'nın kromatogramları Şekil 6'da verilmiştir. LC-MS/MS yöntemiyle ölçülen ve cihaz analiz sonuçları ile idrar kreatinin seviyelerine göre hesaplanan idrardaki 5-HT ve metaboliti 5-HIAA moleküllerinin miktarsal sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Her bir deney grubunda, birden sekize kadar numaralandırılan sıçanlardan üçünün kreatinin ve miktar belirleme analizleri, çalışma sırasında toplanan idrar örneklerinin yetersiz olması nedeniyle yapılamamıştır. Kontrol 7, propolis 2 ve propolis 5 olarak etiketlenen sıçanların kantitatif tayini için analizler yapılmamış ve bu nedenle hesaplamalara dahil edilmemiştir. Analiz edilen sıçanların kantitatif tayin değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Şekil 7, 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinin hesaplanan sonuçlarını göstermektedir. Tablo 2 ve Şekil 7, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0,05$).

Tablo 1. Hayvanların ilk ve son günlerdeki ağırlıkları

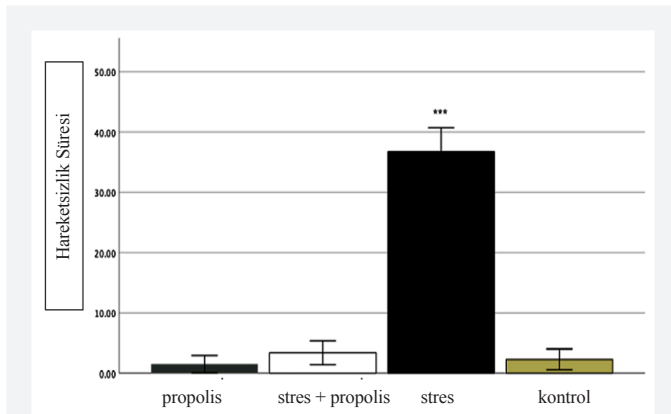
DeneySEL gruplar	0. Gün ölçümleri (g) (ortalama ± standart hata)	60. gün ölçümleri (ortalama ± standart hata)	p değeri (t-testi)
Propolis	354±8,88	402±10,17	<0,05
Stres	384,37±13,85	390,37±13,87	>0,05
Stres+propolis	349,37±10,78	391,31±8,96	<0,05
Kontrol	361,14±20,63	422,28±10,17	<0,05



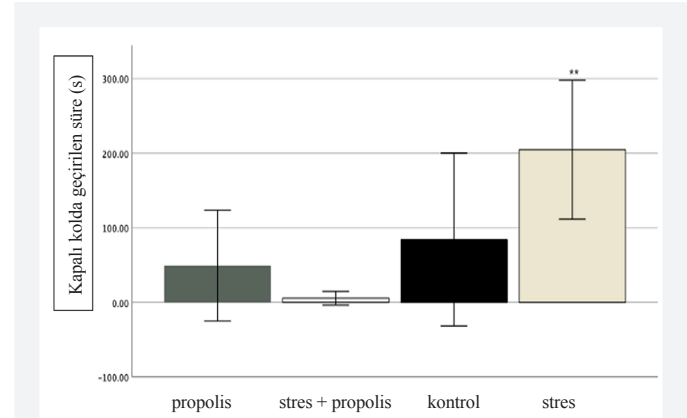
Şekil 1. Hayvanların ilk ve son gün ağırlık değerleri. * $p < 0,05$ kontrol, propolis ve stres+propolis gruplarında ilk ve son ağırlıklar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (t-testi)



Şekil 3. İki deney grubunun sükröz tüketimi. *** $p < 0,05$ stres grubunun diğer gruplara göre önemli ölçüde daha az sükröz tükettiğini göstermektedir (ANOVA). Tukey testi post-hoc testi olarak kullanılmıştır



Şekil 2. Zorunlu yüzme testindeki hareketsizlik süreleri. *** $p < 0,05$ stres grubunun diğer gruplarla karşılaştırılmasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (ANOVA). Gruplar arasındaki farklılaşma durumu Post-Hoc testlerinden Tamhane ile analiz edilmiştir



Şekil 4. Yükseltmiş artı 4 labirent testinde kapalı kolda geçirilen süre. ** $p < 0,05$ stres grubunun süresinin propolis ve stres+propolis gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (ANOVA). Tamhane testi Post-Hoc test olarak kullanılmıştır

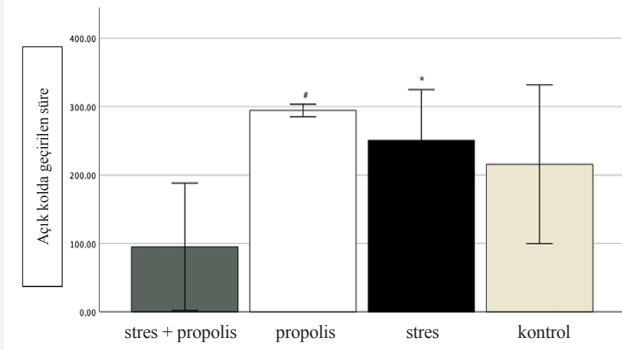
TARTIŞMA

Propolisin başta depresyon olmak üzere duygu durum bozuklukları üzerinde olumlu bir etkisinin olup olmadığı son yıllarda araştırmacıların üzerinde durduğu konulardan biridir. Apigenin içeren bir ürün olarak propolisin potansiyel antidepresan etkisinin bundan kaynaklandığı düşünülmektedir¹⁷⁻²⁰. Yapılan çalışmalar apigenin'in dopamin ve norepinefrin üzerinde antidepresan benzeri bir etkiye sahip olduğunu ve farelerle yapılan bir çalışmaya göre depresif ruh haline bağlı olarak azalan sükröz tüketimi ve yüzdürme testlerinde artan hareketsizlik süreleri üzerinde tersine çevirici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Alternatif ve kolay uygulanabilir bir tedavi seçeneği olması açısından destekleyici sonuçlar elde etmeyi amaçlayan bu çalışmada, sıçanlarda kronik

öngörülemez hafif stres kaynaklı depresyon modelinde propolisin 5-HT seviyesi üzerindeki etkisi biyokimyasal analizlerle araştırılmıştır. Biyokimyasal parametrelerin yanı sıra propolisin davranışsal testler üzerindeki etkinliği de incelenmiş ve genel olarak propolisin davranışsal testlerde farklılaşma yarattığı görülmüştür. Yine de, biyokimyasal parametrelerde gözlemlenebilir farklılıklara rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

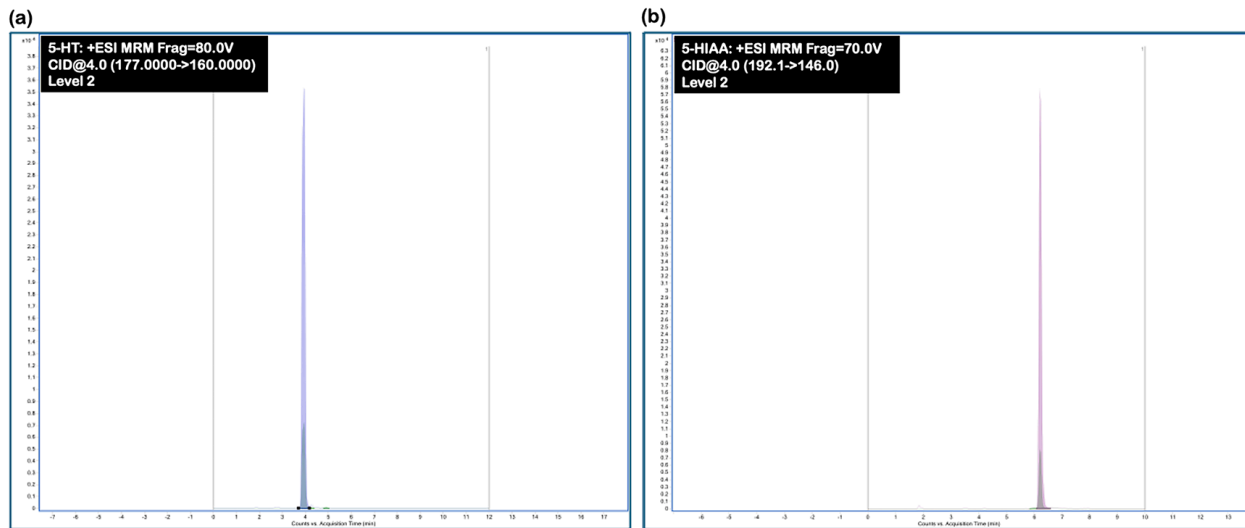
Önceki çalışmalarda, kronik, öngörülemez hafif stres prosedürlerine maruz bırakılan sıçanların vücut ağırlığında azalma olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, bu çalışmada da Tablo 1'de görüldüğü gibi hayvanların ağırlığında stres kaynaklı bir azalma olmuştur. Elde edilen bulgular Şekil 1'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlıdır. Bununla birlikte,

çalışma odağımız olan propolis, hem vücut ağırlıklarındaki azalma hem de anhedoni nedeniyle zorunlu yüzme testi ile yükseltilmiş artı labirent testinde gözlemlenen davranışların iyileşmesi ve normal değerlere dönmesi üzerinde dikkat çekici derecede olumlu ve anlamlı bir etkiye sahipti. Bu, propolisin stres yönetimindeki potansiyelinin umut verici bir göstergesidir. Kronik öngörülemez stres prosedürüne maruz kalan hayvanlarda propolis kullanımı üzerine yapılan bir başka çalışmada, stres grubu hayvanların ağırlığında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir. Propolis uygulandıktan sonra grupların ağırlıklarında bir artış olduğu kaydedilmiştir⁸ ve bu da propolisin olumlu etkilerini daha da güçlendirmektedir.



Şekil 5. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kol süreleri, * $p < 0,05$ propolis grubu açık kolda stres grubuna göre daha uzun süre geçirmiştir, # $p < 0,05$ stres+propolis grubu açık kolda stres grubuna göre daha uzun süre geçirmiştir

Zorunlu yüzme testinde hareketsiz kalma süresindeki artış depresif ruh halinin bir göstergesidir. Zangen ve ark.²¹ genetik olarak seçilmiş Flinders Duyarlı Suş (FSS) sıçanlarında antidepresan tedavisinin 5-HT ve 5-HIAA seviyelerindeki değişim üzerindeki etkisini incelemiştir. FSS sıçanlarının seçiminde, kronik hafif strese yanıt olarak azalmış hareket, artmış anhedoni, artmış hızlı göz hareketi (REM) uykusu miktarı, azalmış REM uykusu başlangıcı ve bilişsel zorluklar gibi depresyonun karakteristik davranışsal özelliklerini sergilemişlerdir²¹. Çalışmada, hayvanlar antidepresan tedavisinden önce ve sonra zorunlu yüzme testlerine tabi tutulmuştur. Depresyondaki hayvanların kontrol grubuna kıyasla daha uzun süre hareketsiz kaldığı ve tedavi sonrasında bu sürenin kısaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızdaki immobilizasyon süreleri değerlendirildiğinde, stres grubunun diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde daha uzun süre suda hareketsiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Şekil 2'de gösterildiği gibi, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Stres grubundaki hayvanların kontrol grubuna göre daha uzun süre hareketsiz kaldığı ve propolis uygulamasından sonra bu sürenin kısaldığı gözlenmiştir (Şekil 2). Çalışma sonuçlarımız literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Zorunlu yüzme testi modeli ile propolisin potansiyel antidepresan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Şekil 3'te görüldüğü gibi, anhedonik davranış özelliklerinden biri olan düşük sükröz tüketimi, özellikle stres grubunda literatürle uyumludur^{22,23}. Propolis gruplarındaki şeker tüketimi kontrol grubundakine benzerdir. Stres altındaki sıçanlara propolis verilmesinin sıçanlarda şeker tüketimini değiştirdiği gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 6. İdrarda serotonin 5-HT ve metaboliti, 5-HIAA kromatogramları. (a) 5-HT (m/z : 177.0>160.0), (b) 5-HIAA (m/z : 192.1>146.0)
5-HT: 5-hidroksi triptamin, 5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit

Tablo 2. 5-HT, 5-HIAA ve kreatin analizlerinin sonuçları

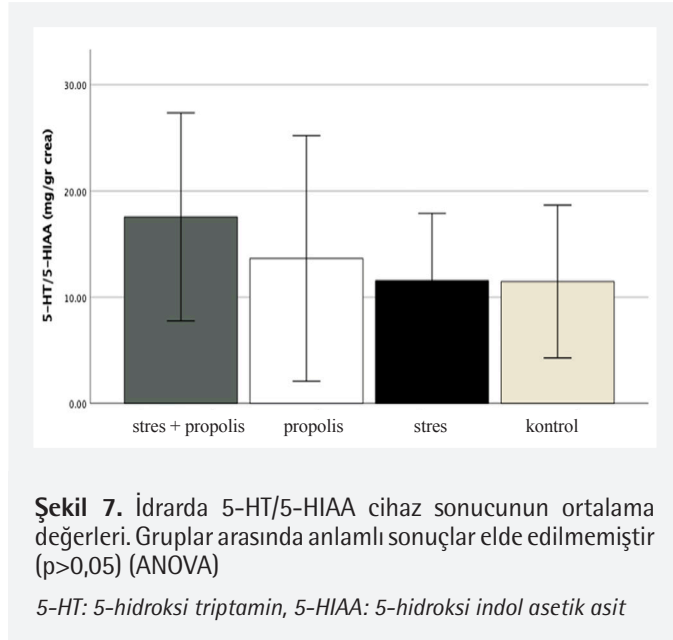
Örnek	5-HT (ppm)	5-HIAA (ppm)	5-HIAA/5-HT	Kreatinin (mg/dL)	Normalize 5-HT(mg/g crea)	Normalize 5-HIAA (mg/g crea)	Normalize (5-HIAA/5-HT)
Stres 1	0,386	4,656	0,01	93,25	0,414	4,993	12,06
Stres 2	2,065	13,708	0,00	250,47	0,825	5,473	6,63
Stres 3	0,373	9,065	0,02	195,88	0,191	4,628	24,23
Stres 4	0,223	1,754	0,00	71,7	0,311	2,447	7,87
Stres 5	ND	14,364	NC	ND	NC	NC	NC
Stres 6	0,676	2,531	0,00	60	1,127	4,219	3,74
Stres 7	0,879	8,992	0,01	156,25	0,563	5,755	10,22
Stres 8	0,932	15,079	0,01	197,55	0,472	7,633	16,17
Stres+propolis 1	0,465	7,890	0,01	129,14	0,360	6,110	16,97
Stres+propolis 2	ND	9,788	NC	ND	NC	NC	NC
Stres+propolis 3	0,287	10,264	0,03	128,41	0,224	7,993	35,68
Stres+propolis 4	0,531	9,241	0,01	138,74	0,383	6,661	17,39
Stres+propolis 5	0,586	7,617	0,01	134,98	0,434	5,643	13,00
Stres+propolis 6	0,535	6,772	0,01	108,52	0,493	6,240	12,66
Stres+propolis 7	0,662	9,577	0,01	ND	NC	NC	NC
Stres+propolis 8	0,722	7,004	0,00	123,08	0,587	5,691	9,69
Kontrol 1	0,385	4,385	0,01	95,42	0,404	4,596	11,38
Kontrol 2	0,979	11,718	0,01	153,14	0,639	7,652	11,97
Kontrol 3	0,415	7,410	NC	111,79	0,372	6,628	17,82
Kontrol 4	1,194	2,693	0,00	62,5	1,911	4,309	2,26
Kontrol 5	0,150	3,402	0,02	74,37	0,203	4,574	22,53
Kontrol 6	1,138	1,062	0,00	35,65	3,194	2,980	0,93
Kontrol 8	0,382	5,157	0,01	107,02	0,357	4,818	13,50
Propolis 1	0,603	2,181	0,00	66,86	0,903	3,262	3,61
Propolis 3	0,440	3,333	0,00	195,88	0,225	1,702	7,56
Propolis 4	0,304	5,889	0,01	71,7	0,425	8,214	19,33
Propolis 7	0,294	3,254	0,01	156,25	0,188	2,083	11,08
Propolis 8	0,216	5,752	0,02	197,55	0,109	2,912	26,71

Şıçanlarda çalışma grupları: Her gruptaki hayvanlar ayrı ayrı birden sekize kadar numaralandırılmıştır. Kontrol 7, propolis 2, propolis 5 ve propolis 6 olarak etiketlenen şıçanların kantitatif tayini için analizler, çalışma sırasında toplanan idrar örneklerinin yetersiz olması nedeniyle yapılmamıştır ve bu nedenle hesaplamalara dahil edilmemiştir. 5-HT: 5-hidroksi triptamin, 5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit, ND: Tespit edilmedi, NC: Hesaplanmadı, gruplar arasında anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir (p>0,05) (ANOVA)

Yükseltilmiş artı labirent testi, deney hayvanlarında anksiyeteyi ölçmek için kullanılan testlerden biridir. Literatürde sunulan kanıtlara göre, anksiyete davranışı gösteren şıçanlarda kapalı kolda geçirilen süre açık kolda geçirilen süreye kıyasla artmaktadır¹⁵. Çalışmada kapalı ve açık kolda kalan şıçanlar karşılaştırıldığında, bir önceki çalışmadakilerle tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4 ve Şekil 5'te elde edilen bulgulara göre, gruplar arasında süre açısından anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Propolis gruplarının verileri değerlendirildiğinde, propolis şıçanlarda anksiyete benzeri davranışları azalttığı tespit edilmiştir.

Depresyon ve serotonin metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, yüksek 5-HIAA düzeylerinin depresyonla ilişkili olabileceğini ve özellikle majör depresif bozukluğu

olan hastalardaki 5-HT dönüşüm ölçüm sonuçlarına göre, depresyon sırasında hastalardaki 5-HT döngüsünün arttığını göstermiştir^{24,25}. 5-HT, sindirim sistemi ve MSS'nin çeşitli dokularında ve trombositlerinde bulunur ve vücudumuzda yaygın olarak dağılır. Hidrofilik bir madde olan 5-HT kan-beyin bariyerini geçemez^{26,27}. Monoamin oksidaz, aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından ana metabolit olan 5-HIAA'ya dönüştürülen 5-HT'nin metabolizmasından birincil olarak sorumludur. Vücuttaki serotonin miktarını ölçmek için stabil bir araç sağlar²⁸. Serotonin seviyelerindeki değişimin özellikle depresyon hastaları için önemli olduğu ve bu durumun serotonin seviyelerindeki düşüşle karakterize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın raphe çekirdeklerinin hafıza ve biliş bölgelerindeki konumundan



kaynaklandığı düşünülmektedir²⁹. Serotonin seviyelerinin ve metabolitlerinin farklı biyolojik sıvılarda ölçümü literatürde verilmiştir. Depresyonun olası biyobelirteçlerini belirlemeye yönelik çalışmalar önemli kanıtlar sağlamıştır. Bu amaçla, Zhao ve ark.³⁰ depresyon modeli sıçanlarda fluoksetin uygulamasından önce ve sonra alınan plazma örneklerinde monoamin nörotransmitterlerinin ve amino asit nörotransmitterlerinin konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, depresif grubun 5-HT, 5-HIAA konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ve fluoksetinin 5-HT, 5-HIAA plazma konsantrasyonlarını artırmada önemli bir rolü olabileceği vurgulanmıştır²⁹. Ancak bizim çalışmamızda 5-HT ve 5-HIAA düzeyleri için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz Tablo 2'de gösterilen 5-HT ve 5-HIAA düzeylerinin Şekil 7'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı olmaması ($p>0,05$), kullandığımız örneğin idrar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Metabolit tayini için idrar örneklerinin kullanılması konusunda tutarlı ve güvenilir çalışmalar olsa da, depresyonla ilişkili bir biyokimyasal olarak 5-HT düzeyleri kan ve beyin omurilik sıvısında ölçülebilir ve 5-HT salınımı veya inhibisyonundan sorumlu dokular doğrudan incelenebilir. Bu tür farklı sıvı ve dokularda incelenmesi durumunda 5-HT ve 5-HIAA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde etmek mümkün olabilir. Literatürde bu örnek ve dokularla yapılan çalışmalardan anlamlı sonuçlar elde edenler bulunmaktadır^{27,31}. Öte yandan, bilindiği gibi, majör depresif bozuklukla ilgili en çok kabul gören hipotez olan monoamin hipotezi, depresif durumda sinaptik boşluklardaki dopamin, 5-HT ve noradrenalin nörotransmitterlerinin konsantrasyonunun azaldığını ileri sürmektedir. Bu hipotez, nörotransmitterlerin depresyondaki rolünü anlamak için bir çerçeve sağladığından, majör depresif

bozuklukla ilgili diğer hipotezler bağlamında önemlidir³². Dolayısıyla, birden fazla nörotransmitterin sürece dahil olduğu düşünüldüğünde, herhangi bir maddenin antidepresan etkisini araştırırken tek bir nörotransmitterden ziyade diğer nörotransmitterlerin seviyelerini incelemenin önemli olduğu çalışmamızda açıkça görülmektedir. Çalışmamızda davranış testlerinden elde edilen bulgular, propolis özütünün antidepresan benzeri etkileri nedeniyle depresyonu önlemeye yardımcı olabileceğini gösterse de, bu etkilerin nedeni yalnızca serotonin seviyelerine dayalı olarak açıklanmamıştır.

Kronik öngörülemeyen stres modeli sıklıkla depresyon modellenmesi için kullanılmaktadır^{23,31}. Doğal stresörlerin kullanılması ve hayvanlarda anhedonik davranışların gözlemlenmesinin mümkün kılınması geçerliliğini artırmaktadır. Öte yandan bu modelin dezavantajı da hayvanların belirli bir süre ve rutin olarak uygulanmasına bağlı olarak stres etkenlerine uyum sağlaması durumunda hayvanların stres ve kaygı düzeylerini beklenen dereceye düşürmemesidir³³. Bu nedenle deney sırasında sıçanlara farklı zamanlarda farklı stres etkenleri uygulandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla monoamin hipotezinin geçerliliğini yitirdiği görülmektedir. Majör depresyon tanısı alan kişilerin üçte birinin mevcut monoamin hipotezine dayalı farmakolojik tedavilere yanıt vermemesi, bu hipotezin depresyonu açıklamada tek başına yeterli olmadığını, başka açıklamalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda incelenen kimyasal testlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemese de, bu sonuçlar anlamlı davranışsal sonuçları açıklayabilir. Özellikle memelilerde davranışların karmaşık süreçler sonucunda ortaya çıktığı göz önüne alındığında, davranış testlerinde elde edilen anlamlı sonuçlar propolisin etkinliğini göstermektedir²³.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hayvanlardan idrar örnekleri alınırken yaşanan zorluklar nedeniyle bazı hayvanlardan yeterli sayıda örnek alınamadı ve bu örnekler analize dahil edilemedi. Bu gibi nedenlerden kaynaklanan veri kayıplarının çalışmanın sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmanın propolis kullanımına bağlı kronik öngörülemeyen strese maruz kalan hayvanlar ile sağlıklı denekler arasında davranış testleri açısından farklılaşma yarattığı ve bu literatürün bu durumu desteklediği görüldü. Davranışsal testler sonucunda elde edilen bulgular, propolis ekstraktının antidepresan benzeri etkileri sayesinde depresyonun önlenmesine yardımcı olabileceğini gösterdi. Ancak idrar örneklerinde biyokimyasal parametreler incelendiğinde gruplar arasında serotonin ve metabolit

düzeylerinde fark bulunamadı. Biyokimyasal parametrelerde istatistiksel anlamlılık olmamasının nedenleri üzerinde duruldu ve bu doğrultuda ileride yapılacak araştırmalar için farklı vücut sıvıları ve dokularında 5-HT ve 5-HIAA düzeyleri incelenebilir. Hayvanların laboratuvar ortamındaki koşullarının önceden tahmin edilememesi ve boyutlarının kontrol edilebilir olması nedeniyle çalışmaların sonuçlarının daha düşük verimliliğe sahip olabileceği göz önünde bulundurularak deneylerin ilerletilmesi önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada kullanılan protokol Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (ÜÜ-HADYEK) İstanbul, tarafından onaylanmıştır (karar no: 2020-17, tarih: 22.01.2021).

Bilgilendirilmiş Onayı: Hayvan deneyi.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., F.C., S.N.Y., B.Ç., Konsept: A.T., Dizayn: A.T., Veri Toplama veya İşleme: A.T., S.N.Y., B.Ç., Analiz veya Yorumlama: A.T., F.C., Literatür Arama: A.T., Yazan: A.T.

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. Ismail MO, Barakzai Q. Phytotherapy and its role in the treatment of depression. *Pak J Pharm.* 2007;24:67-74.
2. Slattey DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18:1-21.
3. O'Neil MF, Moore NA. Animal models of depression: are there any? *Hum Psychopharmacol.* 2003;18:239-54.
4. Reis JS, Oliveira GB, Monteiro MC, Machado CS, Torres YR, Prediger RD, et al. Antidepressant - and anxiolytic - like activities of an oil extract of propolis in rats. *Phytomedicine.* 2014;21:1466-72.
5. Menezes da Silveira CCS, Luz DA, da Silva CCS, Prediger RDS, Martins MD, Martins MAT, et al. Propolis: A useful agent on psychiatric and neurological disorders? A focus on CAPE and pinocembrin components. *Med Res Rev.* 2021;41:1195-215.
6. Yücel B, Topal E, Akçiçek E, Kösoğlu M. Effects of Propolis on Human Health. *Anadolu J of AARI.* 2014;24:41-9.
7. Özer C. Siçanlarda kronik öngörülme hafif stresle indüklenen depresyon modelinde propolisin öğrenme bellek üzerine etkileri, Kocaeli University, Institute of Science and Technology. Master's Thesis. 2019; Kocaeli.
8. López-López AL, Jaime HB, Escobar Villanueva MDC, Padilla MB, Palacios GV, Aguilar FJA, et al. Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats. *Physiol Behav.* 2016;161:15-23.
9. Uzunok B, Kahveci N, Güleç G. Role of Nitric Oxide in The Depression Model Induced By Swim Test in Rats. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2010;36:23-7.
10. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. *J Vis Exp.* 2012;59:e3638.

11. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology.* Berl. 2005;177:245-55.
12. Çengil O, Özçmak HS, Turan I, Özçmak VH. Effect Of Environmental Enrichment On Depression-Like Behavior, Cortical And Hippocampal BDNF And IL-1 β _In Vascular Dementia Model. *Med J West Black Sea.* 2019;3:42-51.
13. Sarkisova KY, Kuznetsova GD, Kulikov MA, van Luitelaar G. Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia.* 2010;51:146-60.
14. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp.* 2008;22:e1088.
15. Mermerci A, Özmerdivenli R, Orallar H, Beyazçiçek E, Sungur MA. Evaluation of the Effect of Galanin and Exercise on Anxiety in Rats by Open Field and Elevated Plus Maze Tests. *Duzce Medical Journal.* 2018;20:63-8.
16. Xu T, Lu C, Feng L, Fan LX, Sun J, Fan B, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based urinary metabolomics study on a rat model of simulated microgravity-induced depression. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;165:31-40.
17. Cermak R, Durazzo A, Maiani G, Böhm V, Kammerer DR, Carle R, et al. The influence of postharvest processing and storage of foodstuffs on the bioavailability of flavonoids and phenolic acids. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(Suppl 2):184-93.
18. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci.* 2012;3:222.
19. Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J, Ohsawa K. Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:474-80.
20. Küşümler AS, Çelebi A. Propolis and Effects on Human Health. *Akademik Gıda.* 2021;19:89-97.
21. Zangen A, Overstreet DH, Yadid G. High serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in limbic brain regions in a rat model of depression; Normalization by chronic antidepressant treatment. *J Neurochem.* 1997;69:2477-83.
22. Çetin D. Depresyon oluşturulmuş siçanlarda glutamat nörotransmitter aktivite değişimlerinin tespiti ve beta laktam antibiyotiklerinin depresyon tedavisindeki muhtemel etkileri, Atatürk University Institute of Health Sciences, Department of Pharmacy. Doctoral thesis. 2014; Erzurum.
23. Arkan G. Siçanlarda kronik öngörülme stres ile oluşturulan depresyon modelinde harmanın rolünün araştırılması, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. 2017; İstanbul.
24. Barton DA, Esler MD, Dawood T, Lambert EA, Haikerwal D, Brenchley C, et al. Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:38-46.
25. Sekiduka-Kumano T, Kawayama T, Ito K, Shoji Y, Matsunaga K, Okamoto M, et al. Positive association between the plasma levels of 5-hydroxyindoleacetic acid and the severity of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Psychiatry.* 2013;13:159.
26. Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820:1496-501.
27. Jayamohananan H, Manoj Kumar MK, T P A. 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Adv Pharm Bull.* 2019;9:374-81.
28. Mazzola-Pomietto P, Aulakh CS, Tolliver T, Murphy DL. Functional subsensitivity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors mediating hyperthermia following acute and chronic treatment with 5-HT_{2A/2C} receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;130:144-51.
29. Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res.* 2008;42:433-42.
30. Zhao L, Zheng S, Su G, Lu X, Yang J, Xiong Z, et al. In vivo study on the neurotransmitters and their metabolites change in depressive disorder

- rat plasma by ultra high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2015;988:59-65.
31. Yener MD. Investigation of Morphological Effects Of Chronic Stress on The Hippocampus Tissue in Rats, Kocaeli University, Institute of Health Sciences, Master's Thesis. 2016; Kocaeli.
 32. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:385-400.
 33. Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Central serotonergic responses and behavioural adaptation to repeated immobilisation: the effect of the corticosterone synthesis inhibitor metyrapone. *Eur J Pharmacol.* 1985;119:143-52.



ALBI Skoru ve Lenfosit İlişkili Enflamasyon Belirteçlerinin İleri Evre Hepatoselüler Karsinomda Prognostik Değeri: Tek Merkez Retrospektif Kesitsel Çalışma

Prognostic Value of ALBI Score and Lymphocyte-Associated Inflammation Markers in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Single Centre Retrospective Cross-Sectional Study

Melek ÖZDEMİR¹, Gamze GÖKOZ DOĞU¹, Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ¹, Atike Gökçen DEMİRAY¹, Burçin ÇAKAN DEMİREL², Tolga DOĞAN³, Taliha GÜÇLÜ KANTAR¹, Arzu YAREN¹, Serkan DEĞİRMENCİOĞLU⁴, Semra TAŞ¹, Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ¹, Gamze Serin ÖZEL¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

⁴Denipol Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü veri tabanından edinilen bilgiye göre, Türkiye'de hepatoselüler karsinom (HCC) insidansı 2018-2020 yılları arasında %17,78 artmıştır. Bu çalışmada, ilerlemiş hepatoselüler karsinomda albümin-bilirubin (ALBI) skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki prognostik değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 141 ileri evre HCC hastasının verileri dahil edildi. Tanı anındaki laboratuvar verileri kullanılarak ALBI skor ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçleri hesaplandı. Sonuç olarak bu testlerin sağkalım için prognostik önemi değerlendirildi.

Bulgular: Medyan tanı yaşı 65'ti (min: 26-max: 88). Hepatitis B virüs (HBV) pozitif 58 (%41,1), hepatitis C virüs (HCV) pozitif 20 (%14,2) ve hepatit öyküsü olmayan 63 (%44,7) hasta vardı. ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin alıcı çalışma karakteristiği analizi ile cut-off değerleri bulundu. ALBI ($p<0,001$), aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı (ALRI) ($p<0,001$), prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ($p=0,030$) ve hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit skoru (HALP) ($p=0,003$) skoru ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Multivariate analizde ≥ 65 yaş olanların [hazard oranı (HR): 2,13; %95 güven aralığı (GA): 1,44-3,17; $p<0,001$], ALRI $\geq 30,79$ olmanın (HR: 2,14; %95 GA: 1,20-3,82; $p=0,009$) artmış ölüm riskini; ALBI $\geq -2,54$ olmasının ise (HR: 0,44; %95 GA: 0,29-0,69; $p<0,001$) azalmış ölüm riskini predikte ettiği belirlendi. Altmış beş yaş üstü olmanın (HR: 1,74, %95 GA: 1,18-2,56; $p=0,005$) progresyon riskini artırdığı belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma, ileri evre HCC hastalarında ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI, HALP) GS ve PFS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini desteklemektedir. Bu çalışmanın literatüre ve klinik pratiğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HCC, ALBI skor, lenfosit ilişkili enflamasyon belirteç, ALRI, sağkalım

ABSTRACT

Aim: According to the information obtained from the World Health Organization database, the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Turkey increased by 17.78% between the years of 2018 and 2020. In this study, we investigated the prognostic value of albumin-bilirubin (ALBI) score and lymphocyte-associated inflammation markers on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in advanced hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: Data of 141 patients with advanced HCC were included in this study. ALBI score and lymphocyte-associated inflammatory marker were calculated. As a result, the prognostic significance of these tests for survival were evaluated.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melek ÖZDEMİR, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Tel.: +90 506 735 16 47 E-posta: melekozdemir@hotmail.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1894-9743

Geliş tarihi/Received: 03.04.2024 Kabul tarihi/Accepted: 12.05.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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 median age was 65 years (min: 26-max: 88). There were 58 (41.1%) hepatitis B virus (HBV) positive, 20 (14.2%) hepatitis C (HCV) positive and 63 (44.7%) patients with no history of hepatitis. Cut-off values of ALBI score and lymphocyte-associated inflammation markers were found by receiver operating characteristic analysis. ALBI ($p<0.001$), aspartate aminotransferase-to-lymphocyte ratio (ALRI) ($p<0.001$), prognostic nutritional index (PNI) ($p=0.030$), hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score (HALP) ($p=0.003$) scores were significantly associated with survival. In multivariate analysis, being ≥ 65 years old [hazard ratios (HR): 2.13; 95% confidence interval (CI): 1.44-3.17; $p<0.001$], $ALRI \geq 30.79$ (HR: 2.14; 95% CI: 1.20-3.82; $p=0.009$) predicted an increased risk of death and $ALBI \geq -2.54$ (HR: 0.44, 95% CI: 0.29-0.69; $p<0.001$) predicted a decreased risk of death. Being ≥ 65 years old (HR: 174, 95% CI: 1.18-2.56; $p=0.005$) increased the risk of progression.

Conclusion: This study supports the statistically significant association of ALBI score and lymphocyte-associated inflammation markers (ALRI, PNI, HALP) with OS and PFS in advanced HCC patients. It is thought that this study will contribute to the literature and clinical practice.

Keywords: HCC, ALBI score, lymphocyte-associated inflammatory marker, ALRI, survival

GİRİŞ

Karaciğer kanseri dünyada en sık görülen altıncı kanser türüdür. Beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanı GLOBOCAN'a göre, Türkiye'de hepatosellüler karsinom (HCC) insidansı 2018-2020 yılları arasında %17,78 oranında artmıştır¹. Etiyolojideki metabolik, endokrinolojik ve davranışsal faktörlerdeki farklılıklar, erkeklerdeki sıklığı açıklamak için kullanılmıştır²⁻⁴.

Karaciğer kanserlerinde en sık görülen histoloji olan HCC için risk faktörleri arasında alkol, hepatitis B virüs (HBV) ve hepatitis C virüsün (HCV) neden olduğu kronik viral hepatit, aflatoksin, obezite, metabolik sendromun neden olduğu non-alkolik steatohepatit (NASH), hemokromatozis ve diğer nadir nedenler yer almaktadır. Alkol, kronik viral hepatit ve NASH bağlı kronik enflamasyon, dengesiz sitokin salınımını ve hepatokarsinogenezi tetikler. Hepatositlerin zayıf farklılaşması displastik nodüllere ve HCC'ye ilerleyen süreci başlatır^{1,5,6}. İmmün ve enflamatuvar yanıtlar tümör progresyonunun prognozunda önemlidir⁷.

İleri evre hepatosellüler karsinomda immünoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri ve bu tedavilere eklenen lokorejyonel tedaviler hasta özelliklerine göre sunulan tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçiminde kullanılan birçok prognostik özellik ve belirteç tanımlanmıştır. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile hesaplanan skorların prognostik özellikleri tedavi planı öncesinde değerlendirilmiştir. Albümin-bilirubin (ALBI) skoru karaciğer fonksiyonunun kanıta dayalı, objektif ve basit bir yöntemle değerlendirilmesini sağlar⁸. Lenfosit ilişkili enflamasyon skorlarının [ALRI⁹, PNI¹⁰, hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit skoru (HALP)¹¹, sistemik immün enflamasyon skoru (SII)¹², nötrofil/lenfosit oranı (NLR)¹³, trombosit-lenfosit oranı (PLR)¹⁴, lenfosit-monosit oranı (LMR)¹⁵ ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SIRI)¹⁶] farklı solid tümörlerde klinik çalışmalarda sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir.

Bu çalışmada, ileri evre HCC'de tedavi planından önce hesaplanan ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin sağkalım üzerindeki prognostik değerini analiz ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Temmuz 2009-Mart 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 141 ileri evre hepatosellüler karsinom hastasının verileri dahil edildi. Kliniğin tüm veri tabanı taranmıştır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024). Klinikopatolojik verileri eksik olan hastalar, ciddi enfeksiyon, düşük performans skoru (PS), ikinci primer malignite ve kronik immünolojik hastalık dışlama kriterleri olarak kabul edildi. On sekiz yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, kronik alışkanlıklar (sigara, alkol), hepatit belirteçleri ve tedavi öyküsü (sistemik tedavi, cerrahi, lokorejyonel tedaviler) hasta dosyalarından kaydedildi. Tedavi öncesi ölçülen hematolojik ve biyokimyasal parametreler hastane laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak kaydedildi. Hematolojik ve biyokimyasal değerler kullanılarak Child, ALBI, ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR ve SIRI skorları hesaplandı. ALBI skoru= $[\log_{10} \text{bilirubin}(\text{mikromol/L}) \times 0,66] + [\text{albümin}(\text{g/L}) \times 0,085]$ [ALBI derece 1 (skor $\leq -2,60$), derece 2 (skor $> -2,60$ ile $\leq -1,39$) ve derece 3 ($> -1,39$)], SII= $\text{trombosit} \cdot \text{nötrofil} / \text{lenfosit}$, NLR= $\text{nötrofil} / \text{lenfosit}$, PLR= $\text{trombosit} / \text{lenfosit}$, LMR= $\text{lenfosit} / \text{monosit}$, SIRI= $\text{nötrofil} \cdot \text{monosit} / \text{lenfosit}$, ALRI= $\text{AST} / \text{lenfosit}$, PNI= $\text{albumin}(\text{g/L}) + 5 \cdot \text{lenfosit} (10^9/\text{L})$ ve HALP score= $\text{hemoglobin}(\text{g/L}) \cdot \text{albumin}(\text{g/L}) \cdot \text{lenfosit} (10^9/\text{L}) / \text{platelet} (10^9/\text{L})$ olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA)" kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için Medyan \pm standart deviasyon, kategorik değişkenler için n ve % olarak sunulmuştur. Prognostik skorlamanın (ALBI, ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR, SIRI) cut-off değerini bulmak için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi kullanılmıştır. [genel sağkalım (GS), PFS] analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Tek değişkenli analiz yapılmıştır. Son olarak, sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı parametrelerin değerlendirilmesi için çok değişkenli Cox regresyon sonuçları verildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüz kırk bir hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında ortanca yaş 65 (min: 26-maks: 88) idi. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu PS 118 (%83,7) hastada '0-1' idi. Ortalama vücut kitle indeksi $25,90 \pm 5,62$ idi. Hastaların 126'sı erkekti (%89,9) ve erkek/kadın oranı 9:1 idi. HBV pozitif 58 (%41,1), HCV pozitif 20 (%14,2) ve kronik hepatit öyküsü olmayan 63 (%44,7) hasta vardı. Kronik hepatiti olmayan hastaların 48'inde (%77) diabetes mellitus ve steatohepatit öyküsü vardı. Bu hastaların non-alkolik steatohepatit zemininde gelişen HCC olguları olduğu düşünüldü. Bir hastanın etiolojisinde hemokromatozis vardı ve sadece lokorejyonel tedavi aldı, sistemik tedavi almadı (mOS: 5 ay). Hastaların 20'sinde (%14,2) alkol kullanımı mevcuttu. Asemptomatik hasta sayısı 51 (%36,2) idi. Hastaların 60'ında (%42,6) karın ağrısı, 20'sinde (%14,2) halsizlik, 17'sinde (%12,1) karında şişlik ve 4'ünde (%2,8) sarılık ve bulantı-kusma şikayetleri mevcuttu. Tümörün primer lokalizasyonu 72 (%51,1) hastada sağ lob, 18 (%12,8) hastada sol lob ve 51 (%36,2) hastada multifokal idi. Tümör boyutu 74 (%52,5) hastada ≤ 50 mm idi. Tümör sayısı 67 hastada (%47,5) tek lezyon ve 62 hastada (%50,0) multipl idi. Birinci basamak tedavide 41 hastaya (%28,7) tedavi uygulanmamış, 6 hastaya (%4,2) tek ajan doksorubusin, 93 hastaya (%65) sorafenib ve 1 hastaya (%0,7) immünoterapi uygulanmıştır. Birinci basamak tedaviye yanıt 11 (%7,7) hastada tam yanıt, 4 (%2,8) hastada stabil hastalık ve 85 (%59,4) hastada ilerlemiş hastalık şeklindeydi. 61 (%42,7) hastada yan etki görülmemiştir. En sık görülen yan etkiler 39 (%27,3) hastada gözlenen deri döküntüsü, diyare, mukozit ve hipertansiyon olmuştur. Çok az sayıda hasta ikinci basamak tedavi almıştır. Dört hasta (%2,8) sorafenib ve 11 hasta (%7,7) regorafenib almıştır. Bu hastaların 13'ünde (%86,7) progresyon gelişmiş ve hastalar ölmüştür. Üçüncü basamakta 1 hasta nivolumab almıştır. Yetmiş üç hastaya (%51) hiçbir lokal tedavi verilmemiştir. Ablatif tedaviler arasında TAKE: 49 hasta (%34,3), TARE: 6 hasta (%4,2) ve RF: 9 hasta (%6,3). Tüm tedavilerden sonra 118 (%83,7) hastada progresyon gelişti ve 116 (%82,3) hasta öldü. Hastaların ortalama takip süresi $19,99 \pm 25,26$ aydı.

ROC analizi ve exitus durumuna göre cut-off değerleri bulundu (Tablo 1). Genel sağkalımı öngörebilecek anlamlı bir ilişkinin varlığını değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapılmıştır. ALBI ($p < 0,001$), ALRI ($p < 0,001$), PNI ($p = 0,030$) ve HALP ($p = 0,003$) parametreleri sağkalım öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ROC analizi cut-off'larına göre ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamatuvar belirteçler için iki ve beş yıllık genel sağkalım (GS) ve PFS değerlendirilmiştir. Tüm grupta mPFS 4,36 [%95 güven aralığı (GA): 2,98-5,75] ay ve mOS 9,10 (%95 GA: 5,60-12,58) ay olarak bulunmuştur. İki ve beş yıllık GS (%27, 4: %13,9) ve PFS (%11,7: %1,7) değerleri bulundu. Yaş ($p = 0,003$), ALBI ($p < 0,001$), ALRI ($p < 0,001$), PNI ($p = 0,032$) ve HALP ($p = 0,021$) grupları mOS ile anlamlı ilişki gösterdi. Yaş ($p = 0,005$), ALBI ($p = 0,014$) ve ALRI ($p = 0,017$) grupları mPFS ile anlamlı ilişki göstermiştir (Tablo 2). Çok değişkenli Cox regresyonu sonrasında, 65 yaş ve üzeri [hazard oranı (HR): 2,13; %95 GA: 1,44 ila 3,17; $p < 0,001$], $ALRI \geq 30,79$ HR: 2,14; %95 GA: 1,20 ila 3,82; $p = 0,009$ artmış ölüm riskini ve $ALBI \geq 2,54$ (HR: 0,44; 95% GA: 0,29-0,69; $p < 0,001$) azalmış ölüm riskini öngörmüştür ($p < 0,001$, -2loglikelihood=896,27) (Şekil 1). Tek değişkenli analizlerde, yaş, ALBI, ALRI değişkenleri PFS ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p < 0,05$). Bu anlamlı değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon modeli sonuçlarına göre, 65 yaş üzerinde olmanın (HR: 1,74, %95 GA: 1,18-2,56; $p = 0,005$) progresyon riskini artırdığı belirlenmiştir ($p = 0,001$, -2 loglikelihood=846,36) (Şekil 2). Tek değişkenli analizde, yaş, ALBI, ALRI, PNI ve HALP değişkenleri genel sağkalımı öngörmeye anlamlı ilişkilere sahipti ($p < 0,05$) (Tablo 3). Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı bulunan bu değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin ileri evre HCC'de prognoz üzerindeki öngörücü değerini analiz ettik. Literatürde HCC'de cerrahi öncesi veya sonrası laboratuvar değerlerini kullanarak farklı prognostik

Tablo 1. ALBI skoru ve lenfositle ilişkili enflamasyon belirteçleri cut-off değerleri

Değişkenler	AUC	%95 GA	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p değeri
SII	0,571	0,444-0,697	$\geq 452,38$	57,6	56,5	0,284
ALBI	0,789	0,702-0,876	$\geq -2,54$	69,5	69,6	<0,001
NLR	0,581	0,447-0,714	$\geq 2,97$	56,8	56,5	0,222
PLR	0,627	0,504-0,750	$\geq 113,01$	56,8	56,5	0,054
LMR	0,566	0,436-0,697	$\leq 3,23$	52,5	52,2	0,315
SIRI	0,544	0,413-0,675	$\geq 1,42$	52,5	52,2	0,507
ALRI	0,722	0,618-0,825	$\geq 30,79$	65,3	65,2	<0,001
PNI	0,644	0,527-0,760	$\leq 10,68$	60,2	60,9	0,030
HALP	0,696	0,586-0,805	≤ 43	65,3	65,2	0,003

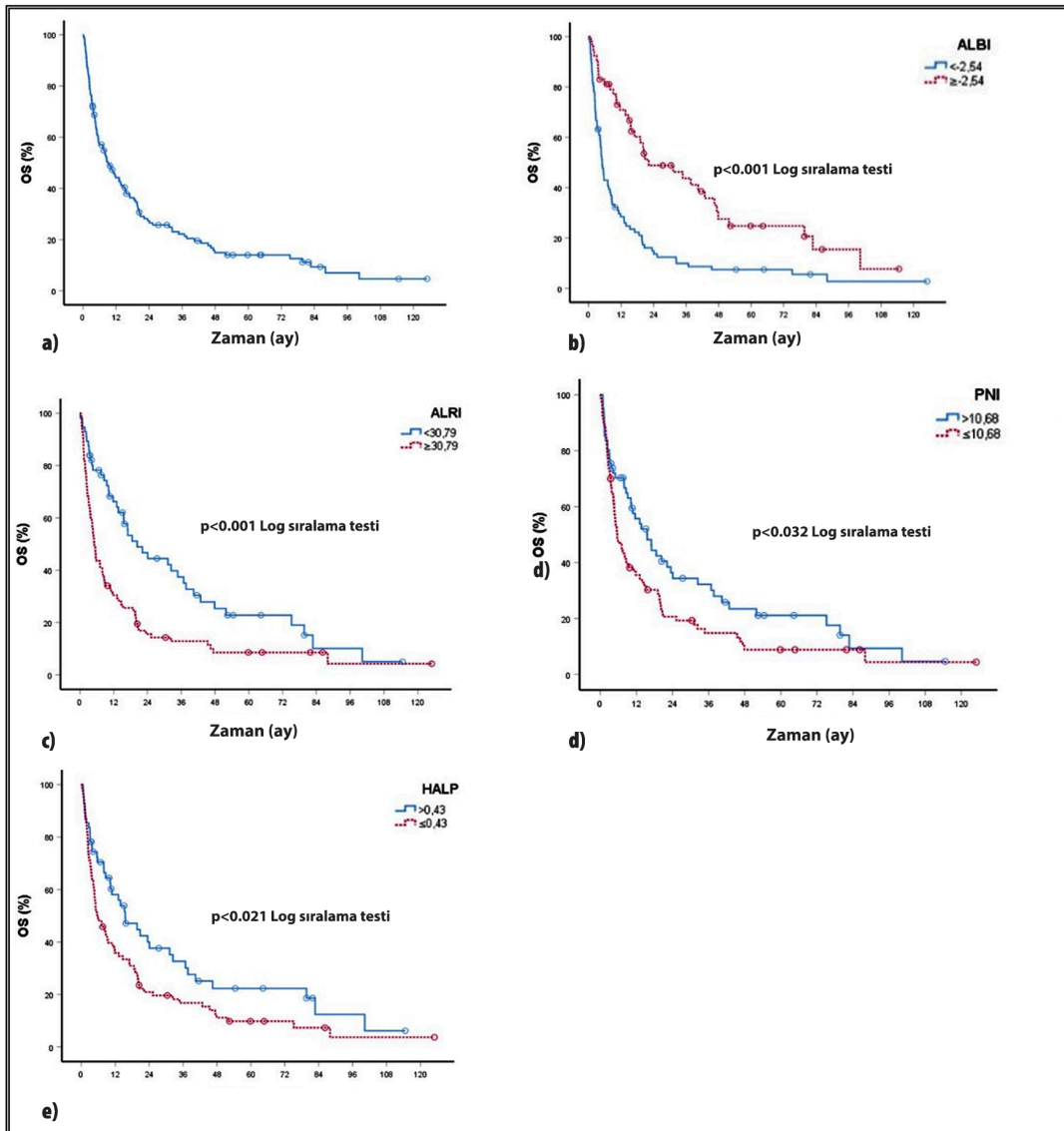
AUC: Eğri altında kalan alan, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, SII: Sistemik immün enflamasyon skoru, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı ve SIRI: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyon indeksi, HALP: Hemoglobin, albumin, lenfosit ve trombosit skoru. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

skorlar hesaplayan çalışmalar bulunmaktadır. Biz ALBI skoru $\geq -2,54$ ($p < 0,001$), ALRI $< 30,79$ ($p < 0,001$), PNI $\leq 10,68$ ($p = 0,030$) ve HALP skoru > 43 ($p = 0,003$) değerlerinin daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulduk. Çalışmada değerlendirilen prognostik belirteçlerin ROC analizinde, ALBI skoru (AUC=0,789) ve ALRI skoru (AUC=0,722) mOS için en büyük AUC'ye sahipti. Bulgularımız, tanı anında ALBI skoru ve lenfosit ile ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI ve HALP) prognostik göstergeler olabileceğini düşündürmektedir.

Kanser hücrelerinin ölümsüzlüğüne ek olarak, genomik istikrarsızlık ve enflamasyon kanser oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Kanser kök hücreleri, kanser hücreleri ve stromal

hücrelerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan tümör mikroçevresi, tümör oluşumu ve ilerlemesinde rol oynar¹⁷.

Salazar-Onfray ve ark.¹⁸ sitokinlerin doğrudan ve dolaylı etkilerini bildirmişlerdir. Sitokinlerin büyümeyi inhibe ederek ve uyararak doğrudan, anjiyogenezi tetikleyerek ve enflamatuvar hücre göçüne neden olarak da dolaylı etkileri olabilir. Daha önce yayınlanan çalışmalar, kronik enflamasyonun tümör oluşumu, malign transformasyon, invazyon ve metastaz süreçlerinin tümünde önemli olduğunu tanımlamıştır. Tümör mikroçevresindeki enflamatuvar yanıt, nötrofili, trombositoz, lenfopeni ve lenfosit disfonksiyonuna neden olarak immün yanıtı kaçırtır. Enflamatuvar reaksiyonun hematolojik ve



Şekil 1. ALBI Skoru ve Lenfosit İlişkili Prognostik Belirteçlerin sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin Çok Değişkenli Cox Regresyon sonuçlarının grafiksel gösterimi

ALBI: Albümin-bilirubin, GS: Genel sağkalım, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı

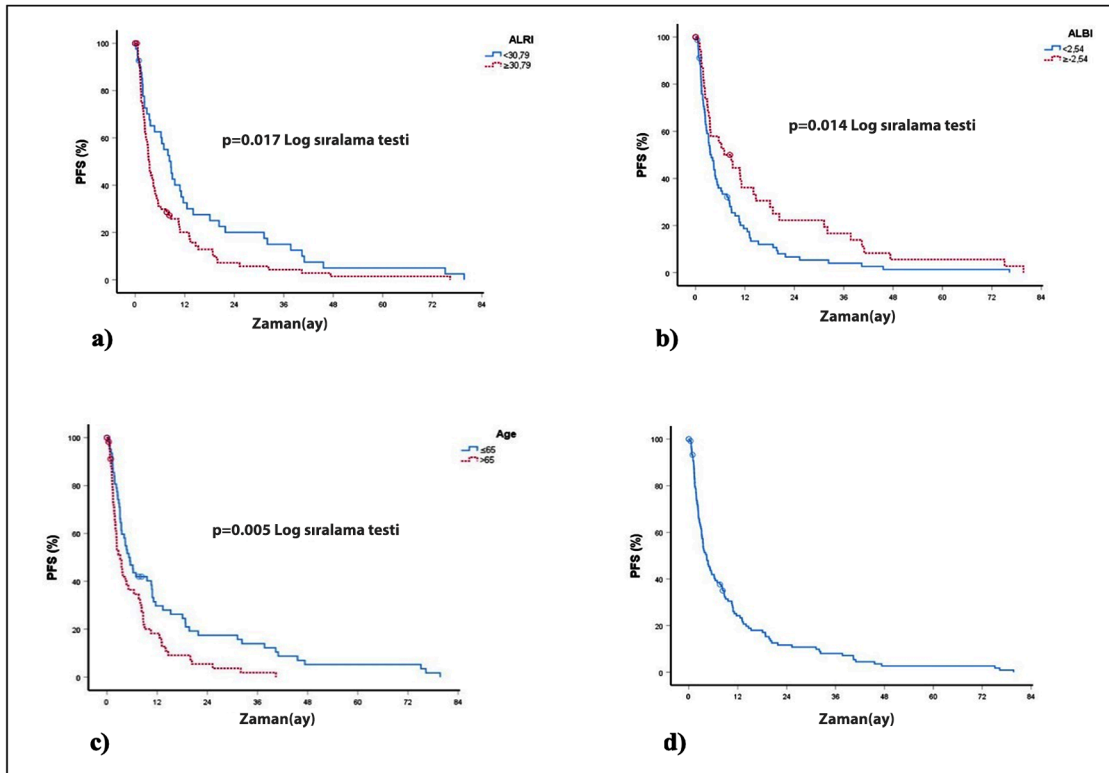
biyokimyasal sonuçlarının solid tümörlerin prognozunu önemli ölçüde öngördüğü çok sayıda klinik çalışmaya konu olmuştur¹⁷.

ALBI skoru hakkında yapılan sistemik bir inceleme, klinisyenler tarafından en sık kullanılan child-pugh ile karşılaştırıldığında ALBI skorunun HCC hastalarında prognozu daha iyi ayırt ettiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, ALBI skorunun prognozu tahmin etmek için tek başına yeterli olmadığını ve ALBI'nin tahmin yeteneğinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. HCC'de prognoz tahmini için yeni algoritmalara ihtiyaç vardır⁸.

Zhao ve ark.⁹ sadece palyatif bakım alan 598 HCC hastası üzerinde bir klinik çalışma yürütmüş ve ALRI skorunun GS'yi öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. (HR: 3,166; 95% GA: 1,411-7,103; p=0,005). Bu çalışmada, ALRI<30,79 olan hastalarda iki yıllık sağkalım %20,0 iken, ALRI≥30,79 olan hastalarda %7,2 olarak bulunmuştur (HR: 2,14,%95 GA: 1,20-3,82; p=0,009). Hasta yaşı, ALBI, ALRI, HALP ve PNI ile yapılan çok değişkenli analiz sonrasında, 65 yaş üstü (HR: 2,13, %95 GA: 1,44-3,17; p<0,001) ve ALRI≥30,79 (HR: 2,14; %95 GA: 1,20-3,82; p=0,009) hastalarda sağkalım %7,0 olurken, ALBI≥-2,54 (HR: 0,44; %95 GA: 0,29-0,69; p<0,001) olan hastalarda ölüm riski artmıştır. Çok değişkenli analizde hasta yaşı, ALBI ve ALRI sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Karaciğer parankiminde farklı etiyolojik nedenlere bağlı kronik enflamasyon, dengesiz sitokin salınımını ve hepatokarsinogeni tetikler. Karaciğer parankim hasarında görülen AST artışına, enflamasyona yanıt olarak lenfosit fonksiyon kaybı eşlik eder. Bu değişkenlerin formüle edilmesiyle elde edilen ALRI skoru prognostik bir belirteçtir. ALBI skoru, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için kanıta dayalı, objektif ve basit bir yöntem sağlar. Klinik uygulamaya uygulanabilirliği ile bu sonuç literatüre bir katkı olarak kabul edilmektedir.

Feng ve ark.¹⁰ 283 HCC hastasında hepatektomi öncesi değerlendirilen PNI, GGT/ALT ve tümör sayısının çok değişkenli Cox regresyon analizinde OS için prognostik olduğunu; PNI<48,48 (p=0,029) ve gama-glutamil transferaz (GGT)/alanin aminotransferaz (ALT)≥1,65 (p=0,005) değerlerinin artan GS ve DFS (hastalıksız sağkalım) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada literatürde bildirilenlerle tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. PNI>10,68 olduğunda iki yıllık sağkalım %36,4, PNI≤10,68 olduğunda ise %20,6 olmuştur. PNI≤10,68 tek değişkenli analizde artmış sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili bulunmasına rağmen (HR: 5: 63; %95 GA: 9,36-21,75; p=0,032); çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır (HR: 0,65, %95 GA: 0,37-1,14; p=0,138). Beslenme durumu ve enflamasyonu birlikte değerlendiren bu belirteç sağkalım için prognostik olabilir.



Şekil 2. Tüm hasta grubunda (a) ALRI, (b) ALBI ve (c) yaş değişkenlerinin çok değişkenli Cox regresyon sonuçları ve (d) progresyonsuz sağkalım eğrisi

ALBI: Albümin-bilirubin, PFS: Progresyonsuz sağkalım, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı

HALP hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerlerinden oluşmaktadır. Beslenme ve enflamatuvar yanıtların değerlendirilmesini sağlar. Zhou ve Yang¹¹ 273 HCC hastasıyla yaptıkları klinik bir çalışmada, ameliyat öncesi HALP skorunun kesme değerinin altında olmasının daha kötü bir prognostik sonuçla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (HR: 1,708, %95 GA: 1,192-2,448, p=0,004). Bu çalışmada, HALP skoru ≤ 43 olan hastalarda iki yıllık sağkalım oranı tek değişkenli analizde %20,9 olarak bulunmuştur. HALP skoru >43 olan hastalarda ise bu oran %40 (HR: 1,708, %95 GA: 7,30-23,76, p=0,021) olup literatürle uyumlu olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HALP skoru >43 'ün daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olmasının nedeni formüldeki parametrelere dayanmaktadır. Anemiye bağlı hipoksinin olmaması, yeterli kalan karaciğer parankimi ve enflamasyonun olmaması artmış sağkalım ile ilişkilidir.

Katayama ve ark.¹² tarafından 1.117 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yüksek preoperatif SII skoru non-invaziv mesane kanserinde daha kötü PFS ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (HR: 1,84, 95% GA: 1,23-2,77; p=0,003). Bu çalışmada, yüksek SII skoru HCC'de sağkalım öngörüsü ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır (%95 GA: 0,444-0,697; p=0,222).

Bir başka klinik çalışmada, kraniyal metastazı olan 166 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında, radyocerrahi öncesinde hesaplanan NLR <5 olan hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuştur (p=0,040). NLR değerindeki artış ölüm riskinde artışa neden olmuştur (HR: 1,054, %95 GA: 1,024-1,085; p<0,001). Ancak lenfosit bazlı prognostik skorlamanın (PLR, LMR) sağkalımı öngörmediği bildirilmiştir¹³. Bu çalışmada NLR oranı genel sağkalımı öngörmezken (%95 GA: 0,447-0,714, p=0,222), lenfosit ile ilişkili enflamatuvar skorlar sağkalımla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (HR: 2,14, %95 GA: 1,20-3,82, p<0,001).

PLR ile ilgili 22 çalışmanın meta-analizinde, 5533 meme kanseri hastasında PLR ile neoadjuvan kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Yüksek PLR değerinin düşük patolojik tam yanıtı (PCR) ve kötü prognozu öngördüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR: 0,77; %95 GA: 0,67-0,88, p=<0,001)¹⁴. Bu çalışmada, HCC'de yüksek PLR skoru ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (%95 GA: 0,504-0,750, p=0,054). Negatif sonuçların hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Neumann ve ark.¹⁵ 1294 pankreas kanseri hastasında tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanarak prognostik

skorlamayı araştırmıştır. LMR $\geq 1,6$ (HR: 0,60; %95 GA: 0,61-0,79, p<0,001) ve NLR <4 (HR: 1,5; %95 GA: 1,2-1,6; p=0,001) değerlerinin GS'yi anlamlı olarak öngördüğü bulunmuştur. Bu çalışmada, sağkalım analizinde LMR ve NLR cut-off'ları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (%95 GA: 0,436-0,697, p=0,315).

Bir başka klinik çalışmaya Afrika ve Avrupa kökenli 680 Amerikalı prostat kanseri hastası dahil edilmiştir. Ortanca takip süresi 5,9 yıldır ve 194 ölüm meydana geldi. NLR $>2,9$ (HR: 1,23, %95 GA: 1,03-1,48; p=0,01), SII $>430,8$ (HR: 1,66, %95 GA: 1,06-2,60; p=0,01) ve SIRI $>0,9$ (HR: 1,22, %95 GA: 1,02-1,46; p=0,01) daha kötü GS ve DFS (prostat kanserine bağlı mortalite) ile anlamlı olarak ilişkilidi¹⁶. Bu çalışmada, NLR $\geq 2,97$ (%95 GA: 0,447-0,714, p=0,222), SIRI $\geq 1,42$ (%95 GA: 0,413-0,675; p=0,507) ve SII $\geq 452,38$ (%95 GA: 0,444-0,697, p=0,222) HCC'de sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları etkilemiş olabilecek bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezden elde edilen veriler ve düşük hasta sayısı söz konusudur. Ayrıca, veriler retrospektif olarak toplandığından, enflamasyonu artıracak tüm veriler kaydedilmemiş olabilir.

Ne yazık ki bu kısıtlamalar literatürde kanser hastalarında enflamasyon skorlarının sağkalım üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda da mevcuttu. Veriler retrospektif olarak toplanmasına rağmen, enflamasyon skorlarının kanser patogenezeine bağlı olarak sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, HCC ve enflamasyon ile ilgili prelinik, klinik ve cerrahi alanlarda çok sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, tedavi planından önce hesaplanan ALBI skoru ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçlerinin (ALRI, PNI, HALP, SII, NLR, PLR, LMR ve SIRI) ileri evre HCC'de prognoz üzerindeki prediktif değerini inceledik. ALBI skoru $\geq -2,54$ ve lenfosit ilişkili enflamasyon belirteçleri ALRI $<30,79$, PNI $\leq 10,68$ ve HALP >43 'ün iyi prognostik göstergeler olabileceğini bulduk. Klinik pratiğimizde hasta yaşı, ALBI skoru ve ALRI skorunun birlikte değerlendirilmesi HCC hastalarında sağkalımı öngörmemizi sağlayacaktır. Gelecekte yüksek sayıda hasta ile planlanan çok merkezli prospektif çalışmalar önerilebilir.

Tablo 2. ALBI skoru ve lenfositli ilişkili enflamasyon belirteçlerinin iki yıllık ve beş yıllık GS ve PFS değerleri				
GS (genel-sağkalım) (ay)	2 yıl %	5 yıl %	Medyan (%95 GA)	p değeri
Genel	27,4	13,9	9,10 (5,60-12,58)	
Yaş (yıl)				
≤65	36,3	20,0	16,93 (9,04-24,82)	0,003
>65	17,8	6,8	5,86 (1,63-10,09)	
Cinsiyet				
Erkek	28,4	14,4	9,10 (5,45-12,75)	0,786
Kadın	16,7	-	8,66 (2,87-14,46)	
ALBI				
<-2,54	14,9	7,4	5,00 (3,93-6,06)	<0,001
≥-2,54	48,8	24,8	22,20 (4,84-39,55)	
ALRI				
<30,79	46,7	22,8	20,33 (11,29-29,36)	<0,001
≥30,79	15,6	8,6	5,13 (4,09-6,17)	
PNI				
>10,68	36,4	21,1	15,56 (9,36-21,75)	0,032
≤10,68	20,6	8,9	5,63 (3,42-7,84)	
HALP				
>43	40,0	22,3	15,53 (7,30-23,76)	0,021
≤43	20,9	9,8	5,63 (2,33-8,93)	
PFS (ay)				
Genel	2 yıl %	5 yıl %	Medyan (%95 GA)	p
Genel	11,7	2,7	4,36 (2,98-5,75)	
Yaş				
≤65	17,5	5,2	5,26 (3,43-7,09)	0,005
>65	5,5	-	5,63 (1,78-4,61)	
Cinsiyet				
Erkek	12,8	2,9	4,13 (2,67-5,59)	0,925
Kadın	-	-	4,36 (0,00-12,44)	
ALBI				
<-2,54	6,7	1,3	3,80 (2,43-5,16)	0,014
≥-2,54	22,2	5,6	6,93 (1,93-11,93)	
ALRI				
<30,79	20,0	5,0	8,66 (6,11-11,22)	0,017
≥30,79	7,2	1,4	3,43 (2,76-4,10)	
PNI				
>10,68	13,1	4,4	6,26 (1,73-10,79)	0,474
≤10,68	23,1	1,5	3,80 (2,75-4,84)	
HALP				
>43	12,9	5,1	8,66 (5,57-11,75)	0,135
≤43	11,7	1,5	3,43 (2,64-4,21)	

GS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, HALP: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Çeşitli klinik değişkenler için çok değişkenli cox regresyon sonuçları

Değişkenler	GS		PFS	
	HR (%95 GS)	p değeri	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş (Ref:≤65)	2,13 (1,44-3,17)	<0,001	1,74 (1,18-2,56)	0,005
ALBI (Ref:<-2,54)	0,44 (0,29-0,69)	<0,001	0,71 (0,46-1,12)	0,145
ALRI (Ref:<30,79)	2,14 (1,20-3,82)	0,009	1,47 (0,95-2,29)	0,080
PNI (Ref:>10,68)	0,65 (0,37-1,14)	0,138	-	
HALP (Ref:>43)	1,25 (0,80-1,94)	0,312	-	
	p<0,001;-2Log olasılık=896,27		p=0,001;-2Log olasılık=846,36	

GS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, %95 GA: Güven aralığı, ALBI: Albümin-bilirubin skoru, ALRI: Aspartat aminotransferaz-lenfosit oranı, HALP: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Etik

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ö., G.G.D., Dizayn: M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., Analiz veya Yorumlama: M.Ö., G.G.D., B.Y.T., A.G.D., B.Ç.D., T.D., T.G.K., A.Y., S.D., S.T., B.A.Y., G.S.Ö., Literatür Arama: M.Ö., Yazan: M.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

- Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver int.* 2022;42:2029-41.
- Cancer Today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed on 2023).
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.
- Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol.* 2007;20:49-60.
- Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular Carcinoma. *J Leukoc Biol.* 2006;80:1197-213.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.
- Oura K, Morishita A, Tani J, Masaki T. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5801.
- Peng Y, Wei Q, He Y, Xie Q, Liang Y, Zhang L, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14:383-400.
- Zhao LY, Yang DD, Ma XK, Liu MM, Wu DH, Zhang XP, et al. The prognostic value of aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index for overall survival of hepatocellular carcinoma patients treated with palliative treatments. *J Cancer.* 2019;10:2299-311.
- Feng H, Xu F, Zhao Y, Jin T, Liu J, Li R, et al. Prognostic value of combined inflammatory and nutritional biomarkers in HCC within the Milan criteria after hepatectomy. *Front Oncol.* 2022;12:947302.
- Zhou J, Yang D. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score in hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2023;10:821-31.
- Katayama S, Mori K, Pradere B, Lauktina E, Schuettfort VM, Quhal F, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2021;39:4355-61.
- Cho A, Kranawetter B, Untersteiner H, Khalaveh F, Dorfer C, Rössler K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to other leukocyte based ratios as a prognostic predictor in non small cell lung cancer patients with radiosurgically treated brain metastases under immunotherapy or targeted therapy. *World Neurosurg* 2021;151:324-31.
- Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta analysis. *BMJ open.* 2023;13:074874.
- Neumann CCM, Schneider F, Hilfenhaus G, Vecchione L, Felsenstein M, Ihlw J, et al. Inflammation based prognostic scores in pancreatic cancer patients: a single center analysis of 1294 patients within the last decade. *Cancers Basel.* 2023;15:2367.
- Bailey-Whyte M, Minas TZ, Dorsey TH, Smith CJ, Loffredo CA, Ambs S. Systemic inflammation indices and association with prostate cancer survival in a diverse patient cohort. *Cancers (Basel)* 2023;15:1869.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discov* 2022;12:31-46.
- Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine growth factor rev* 2007;18:171-82.



Bruselloz Tanılı Hastaların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Analizi: Kapsamlı Bir Çalışma

Analysis of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Characteristics of Patients Diagnosed with Brucellosis: A Comprehensive Study

© Merve KILIÇ TEKİN, © Enes ERBAĞCI, © Kağan ŞEVİK

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir hastalık olup, özellikle Güneydoğu, Doğu ve İç Anadolu bölgesinde yaygındır. Bu çalışmanın amacı Ağrı ilinde ayaktan ya da yatarak bruselloz tanısı alan hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını, komplikasyonlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2022 Ocak ve 2024 Mart tarihleri arasında Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip edilen 121 hasta geriye dönük incelendi. Bruselloz tanısı, bruselloz düşündürülen klinik bulgularla birlikte standart tüp aglütinasyon testi titre $\geq 1/160$ olan ve/veya kan kültüründe *Brusella spp./Brusella melitensis* üreyen hastalara konuldu. Hastalar klinik durumuna göre, akut, subakut, kronik hasta grupları (yeni tanı alanlar) ve relaps olarak gruplara ayrıldı. Hasta grupları epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar değerleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 73'ü (%60,3) kadın, 48'i (%39,7) erkekti, yaş ortalamaları 40,69 ($\pm 14,3$) idi. Hastaların 87'si (%72) yeni tanı, 34'i (%28) relaps olarak değerlendirildi. Yeni tanı alanlarda relaps hastalara göre kan kültür pozitifliği ve fokal tutulum açısından anlamlı yükseklik saptandı ($p=0,000$, $p=0,049$). Organ tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,001$, $p=0,022$, $p=0,013$, $p=0,035$).

Sonuç: Brusellozun endemik olduğu bölgelerde ateş varlığında ilk akla gelecek hastalıklardan biri bruselloz olmalıdır. Bruselloz tanısı konulan hastalarda CRP, sedimantasyon, ALT, AST gibi biyokimyasal belirteçler organ tutulumu açısından dikkate alınmalıdır. Hastalıkla mücadele multidisipliner olmalı ve sağlık çalışanları ve yerel halk hastalık ve önleme yöntemi hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, epidemiyoloji, fokal tutulum, ateş

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Merve KILIÇ TEKİN, Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Tel.: +90 0534 790 70 96 E-posta: drmervetekin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3208-6331

Geliş tarihi/Received: 20.04.2024 Kabul tarihi/Accepted: 13.05.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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.

ABSTRACT

Aim: Brucellosis, an endemic zoonotic disease within our nation, exhibits a notably high prevalence in the Southeastern, Eastern, and Central Anatolia regions. This study aims to assess the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics, along with the complications, among both outpatient and inpatient cases diagnosed with brucellosis in Ağrı province.

Materials and Methods: This retrospective study analyzed 121 patients under the care of the Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology at Ağrı Training and Research Hospital between January 2022 and March 2024. Diagnosis of brucellosis was established based on clinical manifestations indicative of the disease, standard tube agglutination test titers of $\geq 1/160$, and/or isolation of *Brucella* spp./*Brucella melitensis* from blood cultures. Patients were categorized into acute, subacute, chronic (newly diagnosed), and relapsed groups based on their clinical presentations. Epidemiological, clinical, and laboratory parameters were evaluated across these patient groups.

Results: Among the 121 patients analyzed, 73 (60.3%) were female and 48 (39.7%) were male, with a mean age of 40.69 (± 14.3) years. Of these patients, 87 (72%) were newly diagnosed, while 34 (28%) had experienced a relapse. Newly diagnosed patients exhibited notably higher rates of blood culture positivity and focal involvement compared to relapsed individuals ($p=0.000$, $p=0.049$, respectively). Elevated levels of C-reactive protein (CRP), sedimentation rate, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) were observed among patients with organ involvement in comparison to those without organ involvement ($p=0.001$, $p=0.022$, $p=0.013$, $p=0.035$, respectively).

Conclusion: In regions where brucellosis is endemic, it should be considered among the primary differential diagnoses in patients presenting with fever. Biochemical markers such as CRP, sedimentation rate, ALT, and AST should be taken into consideration for assessing organ involvement in patients diagnosed with brucellosis. Combatting the disease requires a multidisciplinary approach, and healthcare professionals along with the local population should be educated about the disease and preventive measures.

Keywords: Brucellosis, epidemiologia, focal involvement, fever

GİRİŞ

Bruselloz, enfekte hayvanlardan (sığır, koyun, keçi, deve ve domuz gibi) elde edilen pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi veya bu hayvanların doku veya salgılarıyla temas yoluyla bulaşan yaygın bir zoonotik hastalıktır¹. Kan transfüzyonu, doku nakli, nozokomiyal bulaşma ve cinsel temas yoluyla nadiren bulaşma olguları bildirilmiştir^{2,3}.

Bruselloz, hem insan hem de hayvan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmakta ve ulusal ekonomilere önemli bir yük getirmektedir. Brusellozun yaygınlığı yerel hayvancılık faaliyetleri ile yakından ilişkilidir ve özellikle Türkiye'de Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve Orta Anadolu gibi bölgelerde, yoğun hayvancılıkla bilinen kırsal alanlarda daha yüksek oranlar gözlenmektedir. Hastalıktan en sık etkilenen kişiler arasında hayvancılıkla uğraşanlar, veterinerler ve laboratuvar çalışanları yer almaktadır⁴.

Bruselloz etkeni *Brucella* spp. küçük, hareketsiz, fakültatif aerobik, hücre içi bir bakteridir ve Gram boyamada Gram-negatif kokobasiller olarak görülür. İnsanlar arasında *Brucella melitensis* en sık karşılaşılan türdür⁵.

Hastalık tipik olarak ateş, gece terlemesi, kas ve eklem ağrısı gibi semptomlarla kendini gösterir. Ayrıca kilo kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, sırt ağrısı, karın ağrısı ve depresyon da görülebilir⁶.

Brusellozun kuluçka süresi yaklaşık 2-4 haftadır. Semptomların süresine bağlı olarak, semptomlar ilk 8 hafta boyunca devam ederse hastalık akut, 8 ila 52 hafta arasında devam ederse subakut ve 52 haftadan daha uzun süre devam ederse kronik olarak sınıflandırılır⁷. Tedaviden sonraki ilk 6-12 ay içinde hastalığın tekrarlaması nüks olarak sınıflandırılır⁸.

Bruselloz birden fazla doku ve organı tutabilir. En yaygın belirtileri periferik artrit, sakroiliit ve spondilodiskiti kapsayan osteoartiküler tutulumdur⁹. Ayrıca genitoüriner sistem, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, oküler sistem ve deriyi de etkileyebilir^{10,11}.

Brusellozun kesin tanısı, etkenin kandan veya diğer steril vücut sıvılarından kültür yoluyla izole edilmesiyle veya akut ve iyileşme evreleri arasında *Brucella* antikor titrelerinde dört kat veya daha fazla artış gözlemlenmesiyle konur. Standart tüp aglütinasyon (STA) testi, semptomların başlamasından sonra 1/160 veya daha yüksek bir titre verirse de tanı konulabilir¹².

Kombinasyon tedavileri bruselloz tedavisinin temel taşı oluşturmaktadır. Bununla birlikte, tedaviye rağmen nüks, kronikleşme ve organ tutulumu meydana gelebilir ve belirli hasta gruplarında tedavi rejimi ve süresi için optimal bir öneri yoktur¹³.

Bruselloz, non-spesifik semptomlardan ciddi organ tutulumuna kadar çok çeşitli klinik belirtileri kapsar ve diğer birçok hastalığı

taklit eder. Bu değişkenlik, tanıda gecikmelere ve yanlış tanıya yol açabilir¹⁴. Dünya çapında en yaygın zoonotik hastalık olan bruselloz, hayvan ve insan morbiditesi üzerindeki etkisi, hayvan verimliliğinde azalmaya yol açması ve özellikle endemik ülkelerde önemli ekonomik yük getirmesi nedeniyle önemini korumaya devam etmektedir. Bu nedenle, teşhis ve tedavinin yanı sıra, hastalığın bulaşmasını önlemeye yönelik koruyucu tedbirler de aynı derecede önemlidir¹⁵.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2022 ile Mart 2024 tarihleri arasında Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne ayaktan başvuran ya da yatarak tedavi gören 121 hasta analiz edildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Bruselloz tanısı, hastalığı düşündürülen klinik bulgularla başvuran hastalarda STA testi titresinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan kültürlerinden *Brucella spp./Brucella melitensis* izolasyonu ile birlikte konuldu. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkların varlığı, hayvancılıkla ilgili mesleki maruziyet, başlangıç semptomları, fizik muayene bulguları, önceki bruselloz tanısı, rutin laboratuvar sonuçları, rose bengal ve STA test sonuçları, kan kültürü sonuçları, hemogram ve biyokimyasal veriler dahil olmak üzere hasta demografik bilgileri kaydedildi.

Klinik takiplere ilişkin tıbbi kayıtlar sistemik tutulum, nüks ve komplikasyon gelişimine ilişkin kanıtlar açısından incelendi. Semptomları 8 haftadan kısa süren hastalar akut, 8 ila 52 hafta arasında sürenler subakut ve 52 haftadan uzun sürenler kronik bruselloz olguları olarak kategorize edildiler. Tedavinin tamamlanmasından sonraki bir yıl içinde, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla desteklenen tekrarlayan semptomlar gösteren hastalar nüks olgular olarak sınıflandırıldı.

Bruselloz tanısı klinik bulgularla birlikte serolojik veya kültür pozitifliğine dayanmaktadır. Serolojik test pozitifliği, spesifik antiserum (Ankara Halk Sağlığı Laboratuvarı, Türkiye) kullanılarak STA test titresinin $\geq 1/160$ olması veya 2-3 hafta arayla tekrarlanan STA test titresinde ≥ 4 kat artış olarak tanımlandı. *Brucella spp.* ve *Brucella melitensis*'in tespiti VITEK2 Compact (BioMérieux, Fransa) ve VITEK MS (BioMérieux, Fransa) cihazları kullanılarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için ortalama veya medyan değerleri ve kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri içeren tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U

testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar için ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel analizler Windows için SPSS versiyon 26 kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Çalışma, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra yürütülmüştür (karar no: E-95531838-050.99-98272, tarih: 29.03.2024).

BULGULAR

Olguların 73'ü (%60,3) kadın ve 48'i (%39,7) erkek olup yaş ortalaması 40,69 ($\pm 14,3$) yılıdır. İkamet yerine göre değerlendirildiğinde, 73'ünün (%60,3) kırsal kesimde ikamet ettiği, 79'unun (%65,3) hayvancılıkla uğraştığı, 104'ünün (%86) çiğ süt ve süt ürünleri tükettiği, 3'ünün (%2,5) laboratuvar tehlikelerine maruz kaldığı ve 4'ünün (%3,3) tanımlanamayan maruziyeti olduğu görüldü. Hastalar arasında en sık görülen komorbiditeler 11 (%9,1) olguda hipertansiyon, 7 (%5,8) olguda koroner arter hastalığı ve 7 (%5,8) olguda hiperlipidemi idi. Hastaların demografik verileri incelendiğinde, yeni tanı alan ve nükseden hastalar arasında ortalama yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, ikamet yeri ve maruziyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların epidemiyolojik verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bruselloz tanısı alan hastaların ikamet yerlerine göre dağılımı şu şekildedir: Şehir merkezi 48 (%39,7), Diyadin 30 (%24,8), Taşlıçay 11 (%9,1), Hamur 9 (%7,4), Doğubayazıt 6 (%5), Patnos 6 (%5), Eleşkirt 6 (%5) ve Tutak 5 (%4,1). Hastaların il genelinde ikamet ettikleri yerlerin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

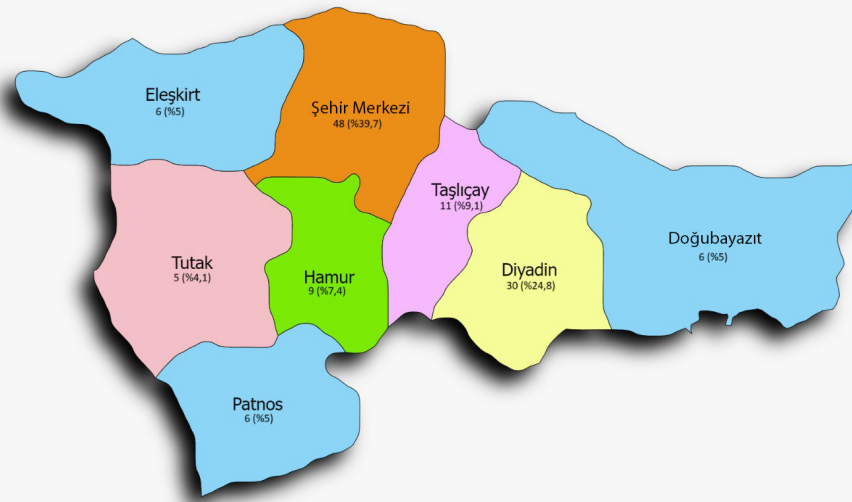
Hastalar tanı anındaki klinik durumlarına göre değerlendirildiğinde, 73'üne (%60,3) akut bruselloz, 8'ine (%6,6) subakut bruselloz, 34'üne (%28) tekrarlayan bruselloz ve 6'sına (%5) kronik bruselloz tanısı kondu. Başvuru semptomları değerlendirildiğinde, 113 (%93,4) olguda eklem ağrısı, 96 (%79,3) olguda gece terlemesi, 96 (%79,3) olguda halsizlik, 82 (%67,8) olguda ateş, 80 (%66,1) olguda bel ağrısı ve 72 (%59,5) olguda iştahsızlık ön plandaydı. Ateş yeni tanı konulan bruselloz hastalarında anlamlı derecede daha yaygınken, baş ağrısı nükseden olgularda daha belirgindi. Hastaların başvuru semptomları Tablo 2'de verilmiştir.

Yeni tanı alan ve nükseden hastalar arasında kan kültürü pozitifliği açısından anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p=0,000$). Tüm pozitif kan kültürleri yeni tanı konulan hastalarda tespit edildi. Ayrıca, yeni tanı konulan ve nükseden hastalar arasında organ tutulumu açısından anlamlı bir fark görüldü ($p=0,049-0,059$) ve yeni tanı konulan olgularda daha yüksek organ tutulumu insidansı gözlemlendi. En sık görülen bulgular 29 hastada (tüm olguların %24'ü) fokal tutulum, 12 olguda (%41,3) sakroiliit, 7 olguda (%24,1) spondilodiskit ve 9 olguda (%31) periferik artrit idi. Kan kültürleri 84 hastadan (%69,4) alınmış, 24 olguda

Tablo 1. Bruselloz tanısı alan hastaların demografik özellikleri

	Tüm olgular (n=121)	Yeni tanılar (n=87)	Nüks (n=34)	p değeri
Ortalama yaş	40,69 (±14,3)	39,3(±14,4)	44,2(±13,6)	0,074
Cinsiyet				
Kadın	73 (%60,3)	54 (%62,1)	19 (%55,9)	0,542
Erkek	48 (%39,7)	33 (%37,9)	15 (%44,1)	0,542
Komorbidite				
DM	6 (%5)	5 (%5,8)	1 (%2,9)	0,674
HT	11 (%9,1)	9 (%10,3)	2 (%5,9)	0,726
Otoimmün hastalık	2 (%1,7)	2 (%2,3)	0	1
KAH	7 (%5,8)	4 (%4,6)	3 (%8,8)	0,4
HL	7 (%5,8)	3 (%3,4)	4 (%11,8)	0,096
Osteoporoz	2 (%1,7)	0	2 (%5,9)	0,079
Astım	4 (%3,3)	3 (%3,4)	1 (%2,9)	1
İkamet yeri				
Şehir merkezi	48 (%39,7)	23 (%26,4)	13 (%38,2)	1
Diyadin	30 (%24,8)	7 (%8)	7 (%20,6)	0,641
Taşlıçay	11 (%9,1)	6 (%6,9)	4 (%11,8)	0,501
Hamur	9 (%7,4)	5 (%5,7)	3 (%8,8)	0,710
Doğubayazıt	6 (%5)	3 (%3,4)	1 (%2,9)	1
Patnos	6 (%5)	5 (%5,7)	3 (%3,8)	0,348
Eleşkirt	6 (%5)	3 (%3,4)	1 (%2,9)	1
Tutak	5 (%4,1)	35 (%40,2)	2 (%5,9)	0,619
Maruziyet				
Hayvancılık	79 (%65,3)	56 (%64,4)	23 (%67,6)	0,833
Süt ürünleri	104 (%86)	77 (%88,5)	27 (%79,4)	0,245
Laboratuvar maruziyeti	3 (%2,5)	3 (%3,4)	0	0,558
Belirlenmemiş	4 (%3,3)	2 (%2,3)	2 (%5,9)	0,314

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi



Şekil 1. Hastaların il geneline dağılımı

Brucella melitensis veya *Brucella* spp. izole edilmiştir. Kan kültürü sonuçları ve organ tutulumları Tablo 3'te sunulmuştur.

Kan kültürü alınan 84 hastanın 24'ünde *Brucella* spp. veya *Brucella melitensis* üremesi gözlemlendi. Kan kültürü pozitifliğinin en çok sonbahar mevsiminde görüldüğü dikkat çekmiştir. Kan kültürü pozitifliğinin aylara göre dağılımı Şekil 2'de sunulmuştur.

Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon hızı, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri komplike olgularda sırasıyla 0,001, 0,002, 0,013 ve 0,035 p-değerleri ile anlamlı derecede yüksek bulundu. Komplike ve komplike olmayan hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4'te sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bruselloz, ekonomik kaynakların sınırlı olduğu, sanitasyon önlemlerinin eksik olduğu ve veterinerlik hizmetlerinin yetersiz olduğu bölgelerde endemik olmaya devam etmektedir. Küresel olarak Orta Doğu, Akdeniz, Orta ve Güney Amerika gibi bölgelerde endemik bir hastalık olarak varlığını

sürdürmektedir¹⁶. Türkiye'de ise en sık Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgeleri başta olmak üzere hayvancılığın yaygın olduğu kırsal alanlarda görülmektedir⁴. Çalışmamızda Ağrı ilinde ikamet eden bruselloz tanılı hastalar değerlendirilmiş ve hastaların çoğunluğunun ilçelerde yaşadığı görülmüştür. Bu gözlem, hayvancılık faaliyetlerinin kırsal alanlarda gerçekleşme eğilimi ile tutarlıdır. Diyadin ilçesinde teşhis konulan hasta sayısının daha yüksek olması, bölgede hayvancılığın yoğun olduğunu ve veterinerlik hizmetlerinin yetersiz olduğunu gösterebilir. İlin en büyük ilçeleri olmalarına rağmen Doğubayazıt ve Patnos'ta tanı konulan hasta sayısının daha düşük olması, bruselloz tanı ve tedavisinin bu bölgelerdeki ilçe hastanelerinde yapıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda olguların 73'ü (%60,3) kadın, 48'i (%39,7) erkek olup yaş ortalaması 40,69 ($\pm 14,3$) yıl idi. Turkoglu-Yılmaz ve Arslan¹⁷ tarafından yapılan bir çalışmada, bruselloz hastalarının 5 yıllık bir süre boyunca retrospektif bir değerlendirmesi yapılmış ve 236 hastanın 170'inin (%72) erkek olduğu ortaya konmuştur. İnsan brusellozunun klinik belirtilerini inceleyen 57 çalışmayı içeren bir meta-analizde, tüm katılımcı gruplarında hastaların %55'inin erkek olduğu bulunmuştur¹⁸. Çalışmamızda

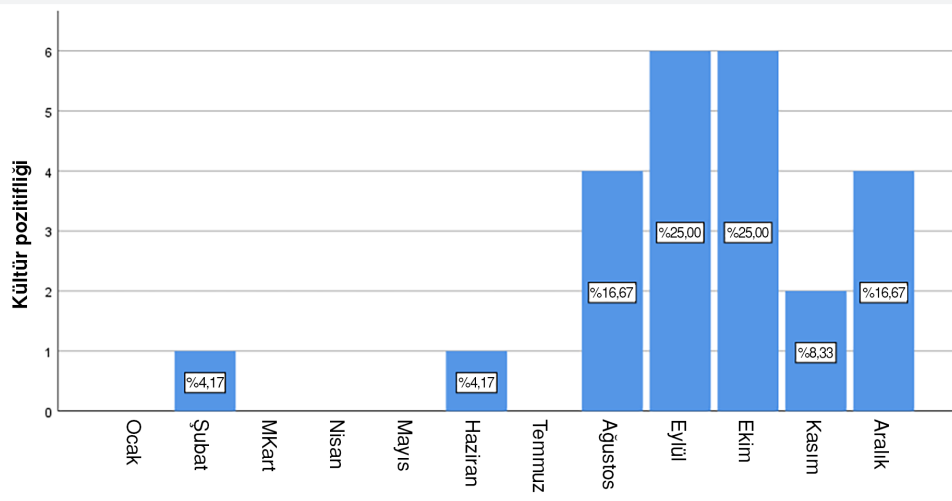
Tablo 2. Bruselloz tanısı alan hastalarda semptomların dağılımı

Semptomlar	Tüm olgular (n=121)	Yeni tanı (n=87)	Nüks (n=34)	p değeri
Eklem ağrısı	113 (%93,4)	81 (%93,1)	32 (%94,1)	1
Gece terlemeleri	96 (%79,3)	69 (%79,3)	27 (%79,4)	1
Yorgunluk	96 (%79,3)	66 (%75,9)	30 (%88,2)	0,210
Ateş	82 (%67,8)	64 (%73,6)	18 (%52,9)	0,049
Alt sırt ağrısı	80 (%66,1)	55 (%63,2)	23 (%73,5)	0,393
Anoreksiya	72 (%59,5)	53 (%60,9)	19 (%55,9)	0,682
Baş ağrısı	63 (%52,1)	39 (%44,8)	24 (%70,6)	0,015
Kilo kaybı	55 (%45,5)	41 (%47,1)	14 (%41,2)	0,685
Karın ağrısı	35 (%28,9)	24 (%27,6)	11 (%32,4)	0,658

Tablo 3. Bruselloz hastalarında kan kültürü sonuçlarının dağılımı ve organ tutulumları

Kan kültürü	Tüm olgular (n=121)	Yeni tanı (n=87)	Nüks (n=34)	p değeri
Toplama sıklığı	84 (%69,4)	63 (%72,4)	21 (%61,7)	0,114
Pozitiflik	24 (%32,6)	24 (%38)	0	0,000
<i>Bruselloz</i> spp.	7 (%29,2)	7 (%29,2)	0	0,000
<i>Brucella melitensis</i>	17 (%70,8)	17 (%70,8)	0	0,000
Organ tutulumu				
Fokal bruselloz	29 (%24)	25 (%28,7)	4 (%11,8)	0,049
Periferik LAP	1 (%3,4)	1 (%4)	0	1
Splenik tutulum	3 (%10,3)	2 (%8)	1 (%25)	1
Sakroilit	12 (%41,3)	10 (%40)	2 (%50)	0,506
Spondilodiskit	7 (%24,1)	7 (%28)	0	0,189
Artrit	9 (%31)	7 (%28)	2 (%50)	1
Epididimo-orşit	2 (%6,8)	2 (%8)	0	1

LAP: Lenfadenopati



Şekil 2. Kan kültürü pozitifliğinin aylara göre dağılımı

Tablo 4. Komplike ve komplike olmayan hastaların medyan laboratuvar sonuçları

Parametre	Komplike olmayan (n=78)	Komplike (n=26)	p değeri
WBC	6595	7050	0,118
NEU	3885	3740	0,362
LYM	2125	2330	0,129
MONO	400	455	0,292
HB	13,8	13,7	0,550
PLT	261	258	0,993
CRP	4	13,5	0,001
SED	18,5	34,5	0,022
ALT	22	29	0,013
AST	22,5	24,5	0,035

WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: lenfosit, MONO: monosit, HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, CRP: C-reaktif protein, SED: Sedimantasyon, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

literatürün aksine kadın hasta sayısının daha fazla olması, örneklem büyüklüğünün daha küçük olmasına bağlanabilir.

Almuneef ve ark.¹⁹ tarafından yapılan bir çalışmada, pastörize edilmemiş çiğ süt tüketimi olguların %75'inde brusellozun kaynağı olarak bildirilirken, %45'i hayvancılıkla uğraşmaya bağlanmıştır. Çalışmamızda, bulaşma yolları açısından analiz edildiğinde, hastalığın en sık çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi yoluyla bulaştığı ve olguların %86'sını oluşturduğu bulunmuştur. İkinci olarak, olguların %65,9'u mesleki olarak hayvancılık ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, yerel halkın hayvancılıkla uğraşmasa bile çiğ süt ve süt ürünleri elde ettiğini ve bunları pastörize etmeden kullandığını göstermektedir.

Kuruoglu ve ark.²⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, akut, subakut, kronik ve nüks hasta gruplarında bruselloz tanısı alan hastalarda anlamlı derecede yüksek ateş gözlenmiştir. Akut bruselloz tanısı alan hastaların %79,2'sinde ateş saptanmıştır.

Buzgan ve ark.²¹ tarafından yapılan, son 10 yılı kapsayan ve 1028 bruselloz hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, yeni tanı alan grubu oluşturan akut, subakut ve kronik bruselloz hastaları tüm hastaların %96,8'ini oluştururken, nüks hastalar toplamın %3,2'sini oluşturmuştur. Bu hastalarda en sık görülen semptomlar artralji (%73,7) ve ateş (%72,2) olmuştur. Çalışmamızda yeni tanı konulan bruselloz hastalarının sayısı 87 (%72), nüks bruselloz olgularının sayısı ise 34 (%28) idi. En sık görülen semptom 113 hastada (%93,4) artralji iken, bunu 96 hastada (%79,3) gece terlemesi, 96 hastada (%79,3) halsizlik ve 82 hastada (%67,8) ateş izlemiştir. Laboratuvar bulguları açısından CRP, sedimantasyon ve anemi yüksekliği ön plandaydı. Ancak bizim çalışmamızda fokal tutulumu olan grupta CRP ve sedimantasyon yüksekliği gözlenirken, ALT ve AST yüksekliği de saptandı. Anemi nadiren gözlenmiştir. Aneminin görülmemesi, polisitemiye yatkınlık yaratan yüksek şehir rakımına bağlanabilir.

Türkiye'den Özdem ve ark.²² tarafından yapılan ve 189 hastanın dahil edildiği bir çalışmada bakteremik olan ve olmayan bruselloz olguları karşılaştırılmıştır. Kan kültürü pozitif olan grupta organ tutulumunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda kültür pozitifliği ile organ tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,391$). Bu durum, çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Büyük ve küçük ruminantların üreme açısından en aktif oldukları dönem ilkbahar mevsimidir ve bu dönem taze peynir üretimi ile aynı zamana denk gelmektedir^{23,24}. Çalışmamızda hastaların kan kültürlerinde pozitifliğin ilkbahar aylarında en düşük, yaz ve sonbahar aylarında ise en yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tespit edilen en yaygın maruziyet faktörü taze peynir tüketimidir. Sonbahar ve kış aylarında kan kültürü izolat sayısının daha yüksek olması brusellozun inkübasyon süresi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, CRP, sedimantasyon hızı, ALT ve AST düzeyleri, organ tutulumu olan komplike hastalığı olan hastalarda, komplike olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Organ tutulumu olan hastalarda CRP ve sedimantasyon düzeylerinin yüksek olması enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilebilir. ALT ve AST düzeylerinin yükselmesi, brusellozun retiküloendotelial sistemi etkileyen bir hastalık olması ve karaciğerin de bu sistemin bir parçası olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, bruselloz önemli halk sağlığı etkileri olan, çeşitli hastalıkları taklit eden ve sıklıkla suboptimal tanı ve tedavi yönetimine yol açarak ülkeler üzerindeki ekonomik yükü artıran zoonotik bir hastalıktır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda morbiditeye neden olabilir. Ülkelerin ve bölgelerin epidemiyolojik verilerinin anlaşılması, veterinerlik hizmetlerinin sürdürülmesi, sağlık çalışanlarının ve yerel halkın hastalık hakkındaki bilgilerinin artırılması brusellozla mücadelede çok önemlidir. Bu da disiplinler arası iş birliğini gerektirmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması ve teknik nedenlerden dolayı her hastadan kan kültürü alınamaması bu çalışmanın başlıca kısıtlımlarıdır.

SONUÇ

Bruselloz küresel önemini korumaya devam etmekte olup, ülkelerin ve bölgelerin epidemiyolojik verileri üzerinde daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde, ateş varlığında birincil ayırıcı tanılardan biri olarak düşünülmelidir. Bruselloz tanısı alan hastalarda CRP, sedimantasyon hızı, ALT ve AST gibi biyokimyasal belirteçler organ tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Hastalıkla mücadele multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir ve

sağlık çalışanlarının yanı sıra yerel halk da hastalık ve önleyici tedbirler konusunda eğitilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra yürütülmüştür (karar no: E-95531838-050.99-98272, tarih: 29.03.2024).

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K.T., E.E., K.Ş., Konsept: M.K.T., E.E., K.Ş., Dizayn: M.K.T., Veri Toplama veya İşleme: M.K.T., E.E., K.Ş., Analiz veya Yorumlama: M.K.T., K.Ş., Literatür Arama: M.K.T., Yazan: M.K.T., E.E.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Corbel MJ. Brucellosis in Humans and Animals. World Health Organization; 2006. Accessed March 20, 2024.
- Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of Brucella melitensis infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally infected infant. J Infect. 2006;53:39-41.
- Mesner O, Riesenberk K, Biliar N, Borstein E, Bouhnik L, Peled N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clin Infect Dis. 2007;45:135-40.
- Zoonotic Diseases In-Service Training Module (2011). <https://www.halksagligiokulu.org/Kitap/Detay/zoonotik-hastaliklar-hizmetci-egitim>
- Bakri FG, AlQadiri HM, Adwan MH. The Highest Cited Papers in Brucellosis: Identification Using Two Databases and Review of the Papers' Major Findings. BioMed Res Int. 2018;2018:9291326.
- Young EJ. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis, and management. Curr Clin Top Infect Dis. 1995;15:115-28.
- Yumruk Z. Brucella species. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Eds. Infectious diseases and microbiologie. Ankara: Nobel Medical Bookstores. 2017:1956-61
- Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. Clin Infect Dis. 1995;20:1241-9.
- Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. Croat Med J. 2004;45:727-33.
- Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Llluncor M, Otero L, Paris M, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008;46:1338-45.
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine Baltimore. 1996;75:195-211.
- Godfroid J, Cloeckert A, Liautard JP, Kohler S, Fretin D, Walravens K, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. Vet Res. 2005;36:313-26.

13. Kaya S. Brucellosis and difficulties in treatment. *Turkish Journal of Infection*. 2006;20:227-30.
14. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013;8:34-41.
15. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25:188-202.
16. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:91-9.
17. Turkoglu-Yilmaz E, Arslan Z. Retrospective Evaluation of Patients with Brucellosis: five years of Experience. *Klimik Journal*. 2023;36:177-82.
18. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1929.
19. Almuneeb MA, Memish ZA, Balkhy HH, Alotaibi B, Algoda S, Abbas M, et al. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol Infect*. 2004;132:533-40.
20. Kuruoglu T, Sensoy L, Atilla A, Temocin F, Gur D, Tanyel E. Evaluation of risk factors for the development of bacteremia and complications in patients with brucellosis: Is it possible to predict the clinical course? *J Infect Dev Ctries*. 2023;17:1277-84.
21. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:469-78.
22. Özdem S, Tanır G, Öz FN, Yalçınkaya R, Cinni RG, Savaş Şen Z, et al. Bacteremic and Nonbacteremic Brucellosis in Children in Turkey. *J Trop Pediatr*. 2022;68:fma114.
23. Chemineau P, Pelletier J, Guérin Y, Colas G, Ravault JP, Touré G, et al. Photoperiodic and melatonin treatments for the control of seasonal reproduction in sheep and goats. *Reprod Nutr Dev*. 1988;28:409-22.
24. Dacheux JL, Pisselet C, Blanc MR, Hochereau-de-Reviers MT, Courrot M. Seasonal variations in rete testis fluid secretion and sperm production in different breeds of ram. *J Reprod Fertil*. 1981;61:363-71.



Akut ST-elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Olan Hastalarda Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Belirleyicileri

Predictors of Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction

● Muhammed KARADENİZ¹, ● Cihan AYDIN², ● Aykut DEMİRKIRAN², ● Çağlar ALP¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR), olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla korelasyon gösteren sistemik enflamatuvar belirteçlerdir. Çalışmamız PLR, NLR ve SYNTAX skoru arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastalar SYNTAX skorlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1'de SYNTAX skoru <23 olan hastalar, grup 2'de SYNTAX skoru 23-32 olan hastalar ve grup 3'te SYNTAX skoru >33 olan hastalar yer aldı. PLR, trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplandı.

Bulgular: Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek PLR ve NLR oranları ve ileri yaş, yüksek SYNTAX skoru 2'nin bağımsız belirleyicileriydi [odds oranı (OR): 1,052; %95 güven aralığı (GA): (0,998-1,119), p=0,011; OR: 1,093; %95 GA: (1,016-1,175), p=0,016; OR: 1,023, %95 GA: (sırasıyla 1,010-1,038), p=0,001]. Yüksek PLO'lu hastaların SYNTAX skorları anlamlı derecede yüksekti [grup 1'de 121,7 (114,2-129,3); grup 2'de 139,4 (125,9-153,0); grup 3'te 187,0 (141,8-232,2); p<0,001] ve PLR, NLR ve SYNTAX puanları arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0,52, p<0,001; r=0,58, p<0,001).

Sonuç: PLR ve NLR, koroner arter hastalığının ciddiyeti ve karmaşıklığı ile ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Lenfosit, nötrofil, koroner arter hastalığı, enflamatuvar

ABSTRACT

Aim: Our study aims to investigate the relationship between platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and the correlation between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) scores.

Materials and Methods: The patients were divided into three groups according to their SYNTAX score. Group 1 included patients with a SYNTAX score <23, group 2 with a SYNTAX score of 23-32, and group 3 with a SYNTAX score of >33. PLR was calculated as the ratio of platelet count to lymphocyte count.

Results: In multivariate logistic regression analysis, high PLR and NLR ratios and older age were independent predictors of high SYNTAX score II [odds ratio (OR): 1.052; 95% confidence interval (CI): (0.998-1.119), p=0.011; OR: 1.093; 95% CI: (1.016-1.175), p=0.016; OR:1.023; 95% CI: (1.010-1.038), p=0.001, respectively. Patients with high PLR had significantly higher SYNTAX scores [121.7 (114.2-129.3) in group 1; 139.4 (125.9-153.0) in group 2, 187.0 (141.8-232.2) in group 3; p<0.001], and there was a positive correlation between PLR, NLR and SYNTAX scores (r=0.52, p<0.001; r=0.58, p<0.001, respectively).

Conclusion: PLR and NLR were associated with the severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute ST-elevation myocardial infarction.

Keywords: Lymphocytes, neutrophils, coronary artery disease, inflammation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cihan AYDIN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 282 250 00 00 **E-posta:** drcihanaydin@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1401-5727

Geliş tarihi/Received: 26.03.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 14.05.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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

Trombositler, aterosklerotik plakların bulunduğu bölgedeki lokal enflamasyonu önemli ölçüde etkilemektedirler. Trombositlerin, aterojenik bir ortamın oluşumu ile damar duvarındaki lokal enflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiye aracılık etmede önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Aktive olduklarında, aktive endotel hücreleri ve dolaşımdaki bağışıklık hücreleri arasındaki pro-aterojenik etkileşimleri koordine etmek için bir dizi proenflamatuvar madde ve kemokin salgırlarlar. Stromal hücre kaynaklı faktör-1a ve trombosit faktörü 4, trombosit kemokinlerinin iyi bilinen iki örneğidir. Her ikisi de endotelial monosit adezyonunu teşvik eden ve aterosklerotik plaklarda bulunan pro-aterojenik unsurlar olarak tanımlanmıştır¹. Son araştırmalara göre, enflamasyon aterosklerozda önemli bir faktördür. Yüksek trombosit sayısı, koroner arter hastalığının uzun vadeli insidansı ile ilişkilidir ve aterosklerotik plakların oluşumunu, ilerlemesini ve destabilizasyonunu hızlandırır². Aterosklerotik plak gelişimi bağışıklık sisteminden önemli ölçüde etkilenir. Olumsuz sonuçlar, akut koroner sendromlu bireylerde düşük lenfosit seviyeleri ile gösterilen enflamasyon ile ilişkilidir³. *Synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery* (SYNTAX) skoru yüksek olan akut koroner sendromlu hastalarda trombosit-lenfosit oranı (PLR) da anlamlı derecede yüksektir⁴. Aterosklerotik plak çok sayıda nötrofil içerir. PLR ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) gibi biyobelirteçler daha önce yapılan birçok çalışmada koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir.

Koroner arter hastalığının ciddiyetini gösteren SYNTAX skoru sadece revaskülarizasyon yöntemini belirlemekle kalmaz, aynı zamanda mortaliteyi de öngörür⁵. Koroner arter hastalığının karmaşıklığını tahmin etmek için basit, pratik, non-invaziv biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. PLR'nin ST-segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda SYNTAX skorunun ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁶. Bu nedenle çalışmamızda, akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında PLR, NLR ve SYNTAX skoru arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Hastane verilerinin taranması ile yapılan retrospektif çalışmamıza Haziran 2022 ile Aralık 2023 tarihleri arasında akut STEMI geçiren hastalar dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. STEMI tanısı için şu kriterler kullanıldı: En az iki bitişik derivasyonda ST-segment yükselmesi ve V2 ile V3 derivasyonlarında 40 yaş ve üzeri erkeklerde $\geq 0,2$ mV, 40 yaş altı erkeklerde $\geq 0,25$ mV veya kadınlarda $\geq 0,15$ mV, ve/veya diğer derivasyonlarda posterior (V7-V9) ve sağ derivasyonlarda (V3R-V4R) olduğu gibi $\geq 0,1$ mV cuf-off değerleriyle birlikte 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı.

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dL) ve aktif enfeksiyonu olan, 18 yaşın altında olan, enflamatuvar hastalığı veya kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. PLR için kan örnekleri hastaneye kabulde alındı. Kan, biyokimyasal seviyeleri ölçen ve tam kan sayımı yapan otomatik bir cihaz kullanılarak test edildi. Hiperlipidemi, yüksek kolesterol için tedavi almak veya toplam kolesterol seviyesinin 220 mg/dL'den fazla olması olarak tanımlandı. Kan basıncının 140/90 mmHg'den fazla olması veya anti-hipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon olarak adlandırıldı. Anti-diyabetik ilaç kullanımı, 7,0 mmol/L (126 mg/dL) üzerinde açlık plazma glukozu veya %6,5 üzerinde glikozlu hemoglobin A1c değerleri diabetes mellitus göstergesi olarak kabul edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onaylıdır (karar no: 60, tarih: 01.09.2023).

Koroner Anjiyografi

Anjiyografi tüm hastalarda Judkins yöntemi kullanılarak çoklu projeksiyonlarla gerçekleştirildi. Tüm hastalara pPCI öncesinde 300 mg aspirin ile birlikte 180 mg tikagrelor veya 600 mg klopidogrel yüklendi. Koroner girişim kararını takiben her hastaya 50-70 ünite/kg dozunda bolus heparin verildi. STEMI'den sorumlu damar revaskülarize edildikten sonra koroner anjiyogramlar iki bağımsız kardiyolog tarafından analiz edildi ve SYNTAX II skorları hesaplandı⁷. Hastalar SYNTAX skorlarına göre sırasıyla üç gruba ayrıldı; grup 1: SYNTAX skoru <23 , grup 2: SYNTAX skoru 23-32 arasında ve grup 3: SYNTAX skoru >33 .

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenleri ifade etmek için medyan veya ortalama \pm standart sapma kullanıldı. Yüzde olarak verilen kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare veya Fisher's exact testleri, veri dağılımlarının normalliğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip sürekli dağılımlı veriler için tek yönlü ANOVA testi kullanılırken normal dağılmayan veriler Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Non-parametrik verilerin post-hoc analizinde Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uygun verileri değerlendirmek için, varyansların eşitliğine bağlı olarak post-hoc analizinde Tukey veya Tamhane testi kullanıldı. PLR kesme değeri cut-off, STEMI hastalarında koroner arter hastalığının ciddiyetini ve karmaşıklığını tahmin etmek için alıcı-işlem karakteristik analizi kullanılarak hesaplandı. Uygun cut-off belirlemek için Youden's J istatistiği uygulandı. STEMI hastalarında yüksek SYNTAX skorunu öngören bağımsız özellikler için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri kullanıldı. PLR ile koroner arterlerin şiddeti arasındaki ilişkiyi Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. P

değeri <0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma STEMI nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 613 hastadan oluşmaktaydı. Grup 1'de SYNTAX skoru <23 olan hastalar, grup 2'de SYNTAX skoru ≥23-32 arasında olan hastalar ve grup 3'te SYNTAX skoru >33 olan hastalar yer aldı. Tablo 1 temel özellikleri ve laboratuvar bulgularını özetlemektedir. Grup 3'te çok damar hastalığı ve kronik total oklüzyon oranları daha yüksekti ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bu grupta diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Grup 3'teki hastalar daha yaşlı ve daha yüksek oranda diabetes mellitusa sahip bireylerdi. Diğer demografik özellikler açısından iki grup arasında fark

yoktu. Biyokimyasal ve hematolojik ölçümleri incelediğimizde Tablo 2, nötrofil düzeyleri grup 3'te anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfosit oranları bu grupta daha düşüktü. PLR ve NLR grup 3'te anlamlı derecede yüksekti [sırasıyla PLR, grup 1: 121,7 (114,2-129,3), grup 2: 139,4 (125,9-153,0), grup 3: 187,0 (141,8-232,2), p<0,001; NLR, grup 1: 4,1 (3,8-4,5), grup 2: 5,4 (4,7-6,2), grup 3: 6,8 (5,0-8,7), p<0,001].

SYNTAX >33'ü öngörmek için PLR ve NLR değerlerinin aşağıdaki alıcı çalışma karakteristiği analizi kullanılmıştır [NLR: cut-off ≥ 3,28, eğrinin altındaki alan (AUC): 0,605; %95 güven aralığı (GA): (0,557-0,653), %61,4 duyarlılık ve %55,4 özgüllük, p<0,001 ve PLR cut-off ≥100,8, AUC: 0,587; %95 GA: (0,538-0,635), %62,8 duyarlılık ve %50,2 özgüllük, p<0,001] Şekil 1.

Tablo 1. Koroner arter hastalığının ciddiyetine göre çalışma popülasyonunun temel klinik ve anjiyografi k özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n=406)	Grup 2 (n=173)	Grup 3 (n=34)	p değeri
Erkek	306 (%75,4)	124 (%71,7)	24 (%70,6)	0,581
Yaş (yıl)	57±12	60±13	66±11	<0,001
Hipertansiyon	145 (%35,7)	67 (%38,7)	19 (%55,9)	0,062
Diabetes mellitus	109 (%26,8)	47 (%27,2)	18 (%52,9)	0,005
Hiperkolesterolemi	100 (%24,6)	36 (%20,8)	8 (%23,5)	0,082
Sigara içme durumu	225 (%55,4)	88 (%50,9)	17 (%50)	0,432
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2±4,6	27,6±3,8	26,7±4,6	0,102
Sistolik kan basıncı (mmHg)	129,6±24,0	127,6±24,3	126,8±27,4	0,07
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78,9±14,0	77,3±14,3	76,9±15,8	0,09
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	48±9	41±9	37±11	<0,001
Çoklu damar hastalığı	154 (%37,9)	119 (%68,8)	33 (%97,1)	<0,001
Kronik total oklüzyon	19 (%4,7)	33 (%19,1)	20 (%58,8)	<0,001

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun biyokimyasal ve hematolojik ölçümleri

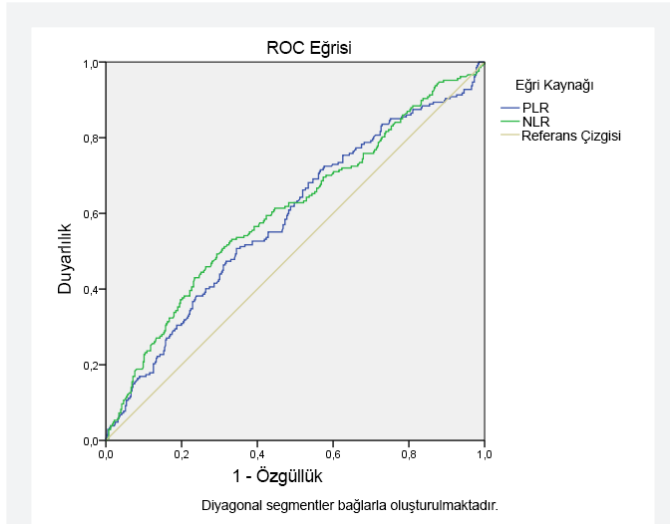
Değişkenler	Grup 1 (n=406)	Grup 2 (n=173)	Grup 3 (n=34)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	14,3±1,7	14,2±1,9	13,4±1,9	0,008
WBC (X10 ⁹ /L)	11,4±3,2	12,1±3,5	11,9±4,2	0,066
Nötrofil (X10 ⁹ /L)	7,8±2,9	8,7±3,6	9,0±4,2	0,002
Lenfosit (X10 ⁹ /L)	2,6±1,3	2,3±1,3	1,8±1,2	0,002
Monosit (X10 ⁹ /L)	0,7±0,3	0,7±0,3	0,7±0,3	0,95
Platelet (X10 ⁹ /L)	249±74	243±59	248±65	0,60
NLR	4,1 (3,8-4,5)	5,4 (4,7-6,2)	6,8 (5,0-8,7)	<0,001
PLR	121,7 (114,2-129,3)	139,4 (125,9-153,0)	187,0 (141,8-232,2)	<0,001
Glukoz (mg/dL)	114 (110-140)	122(116-152)	128 (122-164)	0,06
Kreatinin (mg/dL)	1,1±0,2	1,2±0,2	1,2±0,4	0,74
Toplam kolesterol (mg/dL)	193±45	190±48	192±68	0,81
Trigliserit (mg/dL)	154 (146-163)	159 (143-175)	134 (108-160)	0,37
LDL-C (mg/dL)	124±38	121±44	128±52	0,64
HDL-C (mg/dL)	40±8	40±9	42±11	0,38
Hs-CRP (mg/L)	6,5 (6,0-7,1)	8,5 (7,0-10,0)	8,8 (4,8-12,7)	0,006

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, Hs-CRP: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, WBC: Beyaz kan hücreleri

PLR, NLR ve SYNTAX skoru 2 arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,52$, $p<0,001$ ve $r=0,58$, $p<0,001$). Yüksek PLR ve NLR oranları ile ileri yaş, yüksek SYNTAX skoru 2'nin bağımsız öngörücüleri idi [sırasıyla odds oranı (OR): 1,052; %95 GA: (0,998-1,119), $p=0,011$; OR: 1,093; %95 GA: (1,016-1,175), $p=0,016$; OR: 1,023; %95 GA: (1,010-1,038), $p=0,001$] Tablo 3.

TARTIŞMA

Bu çalışma, STEMI hastalarında NLR, PLR ve SYNTAX puanları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. NLR, PLR ve yaşın yüksek SYNTAX puanlarıyla ilişkili olduğunu bulduk. Bu pratik belirteçler, yüksek SYNTAX skorunu öngörebilirler. Trombositlerin aterosklerozda önemli bir rolü vardır. Plağın yırtılması sırasında antienflamatuvar ve immünomodülatör kimyasallar üretirler^{8,9}. Nötrofiller proenflamatuvar mediatörler salgırlar. Hücre dışı nötrofil tuzakları aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunabilirler. Nötrofillerin rolü, miyokard iskemii-reperfüzyonu ve yeniden miyokardial kan akışının yokluğu ile ilgili birçok çalışmada incelenmiştir.



Şekil 1. Yüksek bir SYNTAX skoru II'yi öngörmeye PLR ve NLR'nin cut-off değerleri için yapılan ROC eğrisi analizi

AUC: Eğri altındaki alan, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, ROC: Alıcı çalışma karakteristiği

Nötrofillerin iskemii-reperfüzyonun zorlandığı miyokard üzerinde zararlı etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı. Koroner hastalıktan kaynaklanan akut stres ve enflamasyon, plazma kortizol düzeylerini yükselterek dolaşımda daha fazla nötrofil ve daha az lenfosit oluşmasına neden olabilir. Akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda plak yırtığı olan bölgeden alınan kan örneklerinde periferik arter bölgesinden alınan örnekler göre daha yüksek sayıda aktif nötrofil gözlemlendi¹⁰.

SYNTAX skoru, koroner tutulumu ölçmek ve klinik ortamlarına bağlı olarak her hasta için en iyi revaskülarizasyon stratejisini seçmek için kullanılan bir anjiyografik risk sınıflandırma skorudur. Mortalite üzerindeki etki SYNTAX puanıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda artan PLR ve NLR ile yüksek SYNTAX puanları arasında bir korelasyon bulduk. Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda prognostik bir faktör olarak yüksek PLR oranı bulunmuştur¹¹. PLR aynı zamanda koroner yavaş akışın prognozunu öngörmek için de kullanılmıştır¹² ve aynı zamanda plak yükünün bir göstergesi olduğu da bulunmuştur¹³. Ayrıca yüksek PLR oranının stent içi restenoz, safen ven greft hastalığı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve zayıf koroner kollateral dolaşım ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir¹³. Sari ve ark.¹⁴ NLR ve PLR'nin koroner anjiyografi öncesi yüksek SYNTAX skorunu tahmin etmek için kullanılabileceğini bulmuşlardır. NLR ve PLR'den oluşan sistemik immün enflamasyon indeksinin birçok çalışmada koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹⁵. Hiperlipidemi ve trombozu yöneterek ateroskleroz yavaşlatılabilir ve enflamatuvar yanıtı azaltarak kardiyovasküler olaylar da azaltılabilir. Akut koroner sendromlu hastalarda bu biyobelirteçlerin incelenmesi, hem yüksek SYNTAX skorlarının teşhis edilmesine hem de hastanın prognozunu tahmin edilmesine yardımcı olacaktır. Yüksek SYNTAX puanı, gözlemlediğimiz gibi, daha yüksek PLR ve NLR düzeyleriyle gösterilmiştir. İnvaziv anjiyografi öncesinde rutin kan tetkiklerinden kolaylıkla elde edilen PLR ve NLR hızlı bir şekilde hesaplanabilmektedir.

Tablo 3. Yüksek bir SYNTAX skorunu öngörmeye bağımsız değişkenlerin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
Yaş	1,027	1,014-1,041	0,001	1,023	1,010-1,038	0,001
Hipertansiyon	1,279	0,908-1,803	0,159	-	-	-
Diabetes mellitus	1,247	0,865-1,799	0,237	-	-	-
PLR	1,003	1,001-1,005	0,001	1,052	0,998-1,119	0,011
NLR	1,087	1,043-1,132	<0,001	1,093	1,016-1,175	0,016

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Mevcut araştırmanın çeşitli kısıtlımları vardır. Her şeyden önce, küçük, tek merkezli retrospektif çalışmamızda PLR ve NLR, yüksek SYNTAX skorunun potansiyel belirleyicileri olarak değerlendirildi. Çalışmamıza katılan hastalardan ek kan örnekleri alınarak biyobelirteçler için ortalama bir hesaplama yapılabildi. Son olarak, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar gibi, iltihaplanma sürecini etkileyebilecek, bilmediğimiz önemli faktörler de vardır. Daha büyük, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

STEMI'nin erken döneminde primer perkütan girişim kadar, sonradan oluşabilecek koroner lezyonlarda izlenecek strateji de önemlidir. Yeni biyobelirteçler ve skora sistemleri tedavide ve prognozun öngörülmesinde yardımcı olabilecek parametrelerdir. PLR ve NLR, pratik ve uygun maliyetli biyobelirteçler olduğundan STEMI'li yüksek riskli hastaların sınıflandırılmasına yardımcı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onaylıdır (karar no: 60, tarih: 01.09.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., Ç.A., Konsept: C.A., A.D., Dizayn: C.A., Veri Toplama veya İşleme: M.K., Ç.A., Analiz veya Yorumlama: A.D., Literatür Arama: C.A., Yazan: C.A., A.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. Wirtz TH, Tillmann S, Strüßmann T, Heemskerck JW, Grottko O, et al. Platelet-derived MIF: A novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*. 2015;239:1-10.
2. Pafili K, Penlioglou T, Mikhailidis DP, Papanas N. Mean platelet volume and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34:390-98.
3. Şenöz O, Emren SV, Erseçgin A, Emren Z, Gül İ. Platelet-Lymphocyte ratio is a predictor for the development of no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after thrombus aspiration. *J Clin Lab Anal*. 2021;35:e23795.
4. Borghini A, Mercuri A, Andreassi MG. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratios, and Systemic Immune-Inflammation Index as Predictors of Mortality in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2023;16:473-75.
5. Baydar O, Kilic A, GURSOY E. Relationship between the triglyceride-glucose index and the SYNTAX score 2 in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2023;12:e0277.
6. Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, Zong G. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32:715-20.
7. Li L, Sun G, Yu J, Shan G, Su L, Dong G. Identification of predictors for the comprehensive clinical risk and severity of coronary lesions of acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1046895.
8. Palur Ramakrishnan AV, Varghese TP, Vanapalli S, Nair NK, Mingate MD. Platelet activating factor: A potential biomarker in acute coronary syndrome? *Cardiovasc Ther*. 2017;35:64-70.
9. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Heatta AM, Miñana G, et al. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med*. 2009;20:768-74.
10. Doring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res*. 2017;120:736-43.
11. Qiu Z, Jiang Y, Jiang X, Yang R, Wu Y, Xu Y, et al. Relationship Between Platelet to Lymphocyte Ratio and Stable Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Observational Studies. *Angiology*. 2020;71:909-915.
12. Kurtul A, Ornek E. Platelet to lymphocyte ratio in cardiovascular diseases: a systematic review. *Angiology*. 2019;70:802-18.
13. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Elcik D, Kalay N. Systemic immune inflammation index: a novel predictor for coronary collateral circulation. *Perfusion*. 2022;37:605-12.
14. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol*. 2015;73:1310-16.
15. 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.



COVID-19 Hastalarında Nötrofil-Lenfosit Oranının ve Prognostik Nutrisyonel İndeksinin Mortalite Öngördürücülüğü: Retrospektif Bir Çalışma

The Use of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index for Predicting Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Study

Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER, Emre HOCA, Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK, Fatih TÜRKER, Hayriye Esra ATAĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için çeşitli prognostik skorlama sistemleri ve parametreleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve prognostik nutrisyonel indeks (PNI) skorlarının, COVID-19'a bağlı mortalite üzerindeki öngördürücülüğünün değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 1239 hasta dahil edildi. Hastalar taburculuk sonrası 34 ay boyunca takip edildi. Hastaların spesifik değişkenler ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Tüm hastaların NLR ve PNI değerleri hesaplandı. Katılımcıların NLR ve PNI değerleri hesaplandı. Küçükten büyüğe sıralandı ve 1. gruptan 3. gruba artacak şekilde 3 eşit gruba ayrıldı (NLR ve PNI'nin 1. gruptan 3'e kadar artış gösteren üçte birlik dilimlerde). NLR ve PNI düzeylerinin üçte birlik dilimleri hayatta kalan ve hayatta kalmayan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 1.239 hasta dahil edildi. Hastalar ortalama (minimum 0 - maksimum 34) 22 ay takip edildi. Mortalite grubunda hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında, NLR düzeyleri anlamlı derecede yüksek ve PNI skoru anlamlı derecede düşük saptandı.

Sonuç: Hastanede yatan COVID-19 hastalarında daha düşük PNI ve daha yüksek NLR skoru mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Prognostik nutrisyonel indeks, nötrofil/lenfosit oranı, mortalite, COVID-19

ABSTRACT

Aim: Various prognostic risk-scoring systems and parameters have been investigated to predict mortality in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). In this study, we aimed to evaluate the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and prognostic nutritional index (PNI) scores to evaluate their predictive value on COVID-19-related mortality.

Materials and Methods: A total of 1239 patients were admitted in the study. Patients were followed up for 34 months. Specific variables and biochemical parameters were recorded. NLR and PNI values of the participants were calculated and divided into three equal groups from smallest to largest according to these values (NLR and PNI incrementally from 1 to 3). The terciles of NLR and PNI levels were compared between the survival and non-survival groups.

Results: The study included 1.239 patients. The patients were followed up for an average of 22 months (range, 0-34 months). Compared to surviving patients in the mortality group, NLR was also significantly higher and the PNI score was significantly lower ($p<0.001$).

Conclusion: Lower PNI and higher score NLR were found to be independent risk factors for mortality in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: Prognostic nutritional index, neutrophil/lymphocyte ratio, mortality, COVID-19

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih TÜRKER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 472 16 56 **E-posta:** fatihturker1985@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8281-0319

Geliş tarihi/Received: 13.03.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 17.05.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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'nün Mart 2020'de pandemi olarak tanımladığı koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19), son dönemde etkisi azalmış olsa da önemini korumuş ve ölüm oranlarının artmasının nedenlerinden biri olmuştur¹. COVID-19 hastalığında artan mortalitenin nedenlerinden biri de yoğun bakım ünitesinde yatışı gerektiren ciddi akciğer parankim hastalığı ve solunum yetmezliğidir². COVID-19 hastalarına yönelik standart bir tedavi ve ilaç mevcut olmadığından prognoz ve mortalite açısından risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir³. COVID-19 hastalarında mortalite tahmininde kullanımları için çeşitli prognoz ve risk parametreleri araştırılmıştır⁴. Mortaliteyi tahmin etmenin amacı kötü prognoza sahip hastaların erken teşhis edilmesi ve tedaviye başlanmasıdır. Özellikle enflamasyon belirteçleri bu tür öngörülerde bulunmak için sıklıkla kullanılmaktadır⁵. Periferik kan hücresi bileşimindeki parametreler, önemli enflamatuvar yanıt göstergeleridir ve bunların mortalite göstergesi olarak kullanımları giderek artmaktadır⁶. Bu ölçüm yöntemi ucuz, kolay ve uygun maliyetlidir. Nötrofil ve lenfosit sayıları hemogram parametreleridir ve bu çalışma nötrofil/lenfosit oranını (NLR) hesaplamaktadır. NLR'nin hastaların enflamatuvar durumunu göstermede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. NLR, enfeksiyon hastalıkları, malignite ve iskemik kalp hastalıklarında mortaliteyi artıran bir risk faktörüdür⁷⁻⁹. Malnütrisyon, tüketilen besinlerin (protein, enerji ve diğer besinler) alımı ile değişen metabolik ihtiyaçların karşılanması arasındaki kronik dengesizliği ifade etmektedir. Yetersiz beslenme bağışıklık sisteminde bazı değişikliklere neden olur. Yüksek derecede yetersiz beslenmenin artan enflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰. Ayrıca malnütrisyon, bağışıklık sistemi tepkisini baskılayarak, COVID-19 ve benzeri enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır^{11,12}. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında beslenmeye yönelik spesifik bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Son zamanlarda araştırmacılar, yetersiz beslenmeyi tespit etmek için prognostik nutrisyonel indeksini (PNI) önermişler ve bunu serum albümin değeri ve lenfosit sayısına göre hesaplamışlardır. Daha önceki çalışmalarda PNI'nin çeşitli gastrointestinal maligniteleri olan hastalarda artan mortalite ve morbidite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir^{13,14}. Bu nedenle PNI, COVID-19 hastalarında beslenme ve enflamasyona işaret edebilir. Bu çalışmanın amacı NLR ve PNI skorunun COVID-19'a bağlı mortaliteyi öngörme üzerindeki etkilerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler-Kaynaklar

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pandemi Dahiliye Servisi'nde yatan hastaların verileri kullanılarak yapıldı. Sağlık Bakanlığı

Ulusal Enstitülerin kılavuzları ve uygun klinik uygulamalara ilişkin Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilen çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 253-2023, tarih: 27.12.2023). Hasta verilerinin tümü, hasta kimliğini tanımlayan herhangi bir bilgi içermeksizin ve hastaların tıbbi verilerinin araştırılmasına izin verilmeden toplandı. Yatan hastalardan başvuru sırasında rutin olarak onamları alındı.

Çalışma Popülasyonu ve Verilerin Toplanması

Veriler, Nisan 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında dahiliye pandemi servislerinde yatan ve COVID-19 tanısıyla yatırılan tüm yetişkin hastalardan toplandı. Çalışmaya 1,239 kayıtlı hasta katıldı. Sadece sürüntü testi sonucu ve klinik ve/veya radyolojik bulguları pozitif olan kişiler COVID-19 olarak değerlendirilerek bu çalışmaya dahil edildi. Tamamen iyileşen hastaların yanı sıra vefat eden hastalar da dahil edildi. Sürüntü testi ve/veya serolojik testi negatif olan, diğer tanılarla hastaneye yatırılan ve tekrar başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, birincil sonlanım noktaları ve tüm nedenlere bağlı ölümler de dahil olmak üzere 34 ay boyunca takip edildi. Çalışmada tüm takip verileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Bilgi İşlem Bölümü'nden elde edildi ve ölüm raporları Türkiye Ulusal Ölüm Bildirim Sistemi kullanılarak doğrulandı. Yaş ve cinsiyetin yanı sıra glikoz, beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, ürik asit, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz gibi spesifik değişkenler, alkalen fosfataz, C-reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, tiroid uyarıcı hormon ve albümin düzeyleri kaydedildi. Kan örnekleri hastaneye yatıştan hemen sonra ve tedaviden önce alındı. Tüm katılımcılar için NLR ve PNI / 10 x serum albümini [g/dL] + 0,005 x µL için lenfositler formüle edildi. Katılımcıların NLR ve PNI değerleri hesaplandı ve bu değerlere göre (NLR ve PNI 1'den 3'e kadar artan şekilde) küçükten büyüğe üç eşit gruba ayrıldı. Bu tersiller daha sonra hayatta kalan ve hayatta kalmayan gruplar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows (sürüm 25.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programından yararlanıldı, Sürekli değişkenlere ait veriler T1-T3 gruplarına ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri olarak ve tüm kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Çalışmada grupların oranlarını karşılaştırmak için ki-kare testi ve normal dağılım gösteren sayısal verileri incelemek için Student's t-testi uygulandı. İki grubun normal dağılmayan sayısal verileri açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, değişkenlerin olaysız sağkalım üzerindeki etkilerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. Ayrıca yaş, cinsiyet,

hemoglobin ve ürik asit düzeyleri, NLR ve PNI'nın öngörücü performansını değerlendirmek için Cox regresyonu kullanıldı. Çalışma, regresyon modellerinde farklı sonuçlar (hayatta kalan veya hayatta kalmayan) arasında değişiklik gösterdiği tespit edilen parametreleri dahil ederek, hangilerinin bu sonuçlarla bağımsız ilişkiler gösterdiğini ortaya çıkardı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlendi. Çalışmada, olaya kadar geçen süre verilerini incelemek için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için log sıralama testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya kliniğe başvuran ve tedavi gören 1,239 hasta (565 kadın ve 674 erkek) dahil edildi. Hastalar medyan (minimum 0 - maksimum 34) 22 ay süreyle takip edildi. Hayatta kalan ve hayatta kalmayan hasta gruplarının temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hayatta kalan grupta karşılaştırıldığında, hayatta kalmayan grup için ölüm riski yaşlı hastalar ve erkek cinsiyet arasında anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). PNI

seviyeleri tersil 1 için 36,95'ten az, tersil 2 için 36,95 ile 42,5 arasında ve tersil 3 için 42,5'ten büyüktü. NLR seviyeleri tersil 1 için 3,26'dan az, tersil 2 için 3,26 ile 7,4 arasında ve tersil 3 için 7,4'ten büyüktü.

NLR açısından, 1. ve 2. tersillerde hayatta kalmayan hasta sayısı daha azdı ve 3. tersilde daha fazla sayıda hayatta kalmayan hasta vardı. PNI ile ilgili olarak, sağkalım oranı 1. tersil için daha düşükken, 2. ve 3. tersil için daha yüksekti (Tablo 1). Çalışmada, gruplar arasındaki mortalite riskini değerlendirmek için çok değişkenli bir Cox regresyonu gerçekleştirildi, Tablo 2 bu sonuçları yaş, erkek cinsiyeti, hemoglobin düzeyi, ürik asit düzeyi, NLR ve PNI'ya göre göstermektedir. NLR 2. ve 3. tersilleri, mortalite riski açısından çok yakın bir ilişki gösterdi. [NLR: (tersil 1 ve tersil 2) odds oranı (OR): 1,63, %95 güven aralığı (GA): 1,14-2,32, $p=0,007$; NLR: (tersil 1 ve tersil 3)] OR: 2,21, %95 GA: 1,55-3,17, $\leq 0,0$ (Tablo 2). PNI'nın ilk tersili, mortalite riskiyle yakın bir ilişkiyi göstermektedir (tersil 3 ve 1 arasındaki PNI, OR: 1,51, %95

Tablo 1. Hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Hayatta kalan	Hayatta kalmayan	p değeri
Cinsiyet			
Kadın: n (%)	416 (%73,6)	149 (%26,4)	0,002
Erkek: n (%)	442 (%65,5)	232 (%34,5)	
Yaş (yıl)	57,5±15,1	70,9±13,1	0,001
Glukoz (mg/dL)	160,9±82,3	173,6±101,8	0,021
Beyaz kan hücresi sayısı ×10 ⁹ /L	7,6±4,9	10,1±22,2	0,02
Nötrofiller ×10 ⁹ /L	5,4±3,6	7,7±5,4	0,001
Lemfositler ×10 ⁹ /L	1,3±3,1	1,1±2,3	0,095
Hemoglobin (g/dL)	12,2±1,9	10,9±2,4	0,001
Platelet (×1000/mm ³)	214,3±89,1	205,7±116,4	0,161
Ürik asit (mg/dL)	4,9±2	6,5±2,7	0,001
ALT (U/L)	30,8±31,1	34,6±113,2	0,005
AST (U/L)	37,8±41,7	58,3±344,5	0,005
GGT (U/L)	52,3±73,8	72,52±145,4	0,001
ALP (U/L)	76,9±64,1	107,9±106,5	0,001
Albumin (g/dL)	3,4±6,4	3,1±6,1	0,001
Hs-CRP (mg/L)	74,3±70,9	110,6±92,3	0,001
Prokalsitonin (ug/L)	0,9±6,7	8,8±53,3	0,001
Ferritin (ug/dL)	406,3±558,7	623,9±934,4	0,001
TSH (mU/L)	1,2±8,5	0,8±1,6	0,325
NLR tersil 1 (n)	354 (%29)	53 (%4,3)	
NLR tersil 2 (n)	295 (%24,2)	112 (%9,2)	0,001
NLR tersil 3 (n)	202 (%16,5)	205 (%16,8)	
PNI tersil 3 (n)	351 (%28,9)	55 (%4,5)	
PNI tersil 2 (n)	298 (%24,5)	107 (%8,8)	0,001
PNI tersil 1 (n)	199 (%16,4)	206 (%16,9)	

İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler ($p<0,05$), ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks

GA: 1,06-2,17, $p=0,022$). Ayrıca ürik asit düzeyi yüksek, hemoglobin düzeyi düşük olan, erkek ve yaşlı hastalarda ölüm riskinin daha yüksek olduğu görüldü (her biri için $p \leq 0,001$).

Kaplan-Meier eğrileri, COVID-19 hastalarında NLR (Şekil 1) ve PNI (Şekil 2) ile kategorize edilen tüm nedenlere bağlı ölüm olgularını göstermektedir. Yüksek NLR ve düşük PNI değerlerine sahip yatan hastaların uzun vadeli sağkalım oranları, düşük NLR ve yüksek PNI düzeyleri olan hastalara göre anlamlı derecede daha kötüydü. Tüm nedenlere bağlı mortalite, daha düşük PNI skoru (log rank = 154,2; $p < 0,001$) ve daha yüksek NLR (log rank = 149,1; $p < 0,001$) olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek kümülatif insidansa sahipti.

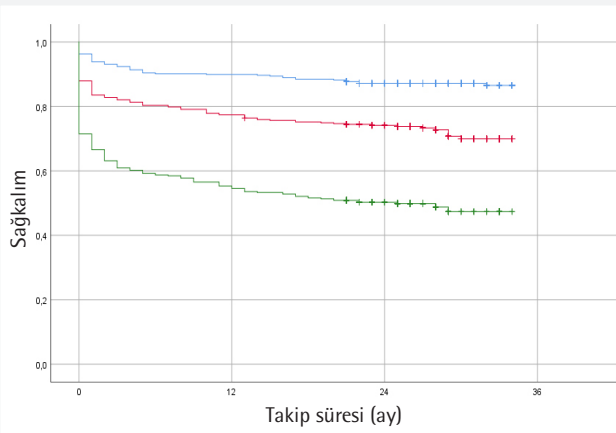
TARTIŞMA

Kan testleri ve basit puanlama sistemleri hekime enflamatuvar süreç hakkında bilgi sağladığı gibi hastalığın prognozu hakkında da önemli ipuçları verebilir. Bu çalışma, daha yüksek NLR ve daha düşük PNI'nin, artan mortaliteyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, sonuçlar düşük hemoglobin, ürik asit düzeyi ve erkek cinsiyetin mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermektedir. Çalışmalar ileri yaş, erkek cinsiyet ve ürik asit düzeyinin mortalite ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiş olup, bizim çalışmamızda da olduğu gibi bilinen bu faktörlerin dışında mortaliteyi öngörmek için çeşitli belirteçler ileri sürülmüştür^{15,16}.

Tablo 2. Nötrofil/lenfosit oranı ve prognostik nutrisyonel indeksini için Cox regresyon analizi

Faktör	Risk oranı %95 GA [alt, üst]	p değeri
Yaş	1,04 [1,03, 1,05]	0,001
Cinsiyet (erkek)	1,59 [1,27, 1,99]	0,001
Hemoglobin (g/dL)	0,89 [0,85, 0,94]	0,001
Ürik asit (mg/dL)	1,10 [1,06, 1,15]	0,001
NLR (tersil 1 ve 2)	1,63 [1,14, 2,32]	0,007
NLR (tersil 1 ve 3)	2,21 (1,55-3,17)	0,001
PNI (tersil 3 ve 2)	1,18 (0,83-1,67)	0,363
PNI (tersil 3 ve 1)	1,51 (1,06-2,17)	0,022

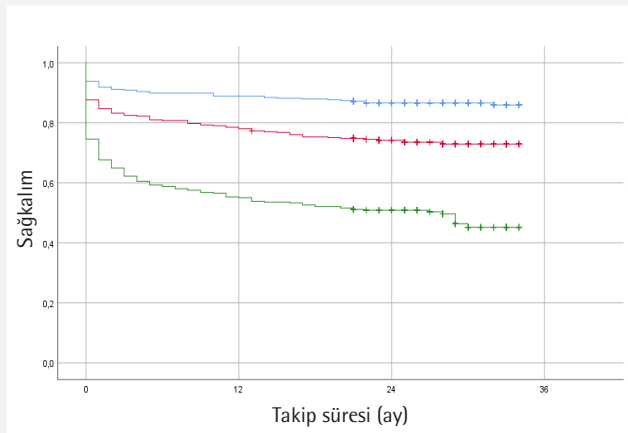
İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler ($p < 0,05$). GA: Güven aralığı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks



Şekil 1. NLR açısından tersile göre tüm nedenlere bağlı ölümler için Kaplan-Meier eğrisi

Mavi çizgi = NLR'nin tersil 1'i (n=407; $NLR \leq 3,26$). Kırmızı çizgi = NLR'nin Tersil 2'si (n=407; $3,26 < NLR < 7,40$). Yeşil çizgi = NLR'nin Tersil 3'ü (n=407 hasta; $7,40 \leq NLR$)

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 2. PNI açısından tersile göre tüm nedenlere bağlı ölümler için Kaplan-Meier eğrisi

Mavi çizgi = PNI'nin tersil 3'ü (n=406; $42,5 \leq PNI$). Kırmızı çizgi = PNI'nin Tersil 2'si (n=405; $36,95 < PNI < 42,5$). Yeşil çizgi = PNI'nin Tersil 1'i (n=405; $PNI \leq 36,95$)

PNI: Prognostik nutrisyonel indeks

Sonuçlar aynı zamanda PNI'nın COVID-19 hastalarının mortalitesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu da ortaya koymaktadır. Malnütrisyonun artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir¹⁷. Çalışmalar, malnütrisyon düzeylerini belirlemek için kullanılan ve basit ve kolay uygulanabilen bir puanlama sistemi olan PNI'nın çeşitli hastalıklara ilişkin kötü prognozla ilişkili olduğunu, düşük PNI skorunun ise gastrointestinal tümörler gibi malign hastalarda kötü prognoz ve artmış komplikasyonla anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁸.

Bir PNI bileşeni olan albümin, karaciğer tarafından sentezlenir ve yaygın olarak bir beslenme indikatörü olarak kullanılır. Akut veya kronik hastalıklardan kaynaklanan sistemik enflamasyon, albümin sentezini azaltır ve bozulmasını artırır. Çalışmalar, COVID-19 ile birlikte ortaya çıkan sitokin fırtınasındaki artışın albümin tükenmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁹. Önceki çalışmalar, düşük albümin düzeylerinin COVID-19 hastalarında kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir²⁰. Ayrıca enfeksiyon ve sistemik enflamasyon sırasında ortaya çıkan serum albümin düzeylerindeki azalma, enflamatuvar sitokinlerin hepatositlerin albümin sentez kapasitesini azaltma yeteneği nedeniyle karaciğer fonksiyonunun göstergesi olabilir²¹. Ayrıca Wei ve ark.²² yaptıkları çalışmada PNI'nın yatan COVID-19 hastaların NLR ve LDH düzeyleri ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Tüm bu bulgulara paralel olarak mevcut çalışma, düşük PNI'nın COVID-19 hastalarındaki mortaliteyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu nedenle PNI, COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmek için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

NLR'nin sistemik enflamasyonun göstergesi olan yeni bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar yanıt nötrofil üretimini uyarır ve lenfositlerin apoptozunu artırır. Bu da NLR'de artışa neden olur. Son çalışmalar, enfektif hastalarda artan enflamatuvar sitokin, kemokin ve NLR seviyelerinin, sitokin fırtınalarına bağlı hastalık şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir²³. Bu nedenle NLR, hastalıklarda mortalitenin öngörücü bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışma, yüksek NLR'nin COVID-19 mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ancak bu konudaki araştırmalar yeni olup, bu alanda COVID-19 ve diğer hastalıklarla ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların genellikle diğer hastalıkları da kapsadığı görülmektedir. Mevcut çalışmayı diğerlerinden ayıran güçlü özellikler inceleme ve takip sürelerinin uzun olması, olgu sayısının fazla olması ve olgu çeşitliliğidir. Ayrıca bu çalışma, referans bir pandemi hastanesinde, COVID-19 tedavisinde donanımlı ve deneyimli bir ekip tarafından yönetilen hastalardan elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda düşük PNI ve yüksek NLR hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular gelecekte mortaliteyi tahmin etmek için yeni skorum sistemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle retrospektif bir çalışmadır. İkinci olarak, incelenen hematolojik ve biyokimyasal belirteçler bulguların etkilerini sınırlamıştır.

SONUÇ

Bu çalışma, hastanede yatan COVID-19 hastalarında daha düşük PNI ve daha yüksek NLR değerlerinin, COVID-19 mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. COVID-19 hayatın bir parçası olduğu sürece bu konuya yönelik araştırmalar ilgi görmeye devam edecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 253-2023, tarih: 27.12.2023).

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Ç.T., E.H., E.Ç.Ö., F.T., H.E.A., Konsept: E.H., Dizayn: E.Ç.Ö., Veri Toplama veya İşleme: H.E.A., Analiz veya Yorumlama: H.E.A., Literatür Arama: F.T., Yazan: B.Ç.T.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Novel coronavirus-China. Available from: <https://www.who.int>. Accessed July 27, 2020.
2. Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Severity and Outcomes of SARS-CoV-2 Reinfection Compared with Primary Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20:3335.
3. Beck MA, Levander OA. Host nutritional status and its effect on a viral pathogen. *J Infect Dis*. 2000;182:93-6.
4. Guo G, Chen X, Cai X, Chen Y, Wang H, Fan L, et al. Inflammation-based markers can predict the prognosis of geriatric patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy. *Transl Cancer Res*. 2019;8:1137-47.
5. Tong-Minh K, Welten I, Endeman H, Hagens T, Ramakers C, Gommers D, et al. Predicting mortality in adult patients with sepsis in the emergency department by using combinations of biomarkers and clinical scoring systems: a systematic review. *BMC Emerg Med*. 2021;21:70.
6. Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:471-80.

7. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:470-6.
8. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:218-30.
9. Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Beuscher VD, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44:26-34.
10. Sueta D, Hokimoto S, Sakamoto K, Akasaka T, Tabata N, Kaikita K, et al. "Validation of the high mortality rate of malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome," *International Journal of Cardiology.* 2017;230:97-10.
11. Moser J, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández A, Gu W, Hunsberger S, GalánHerrera J, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Resp Virus.* 2018;13:3-9.
12. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22:9-19.
13. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer.* 2012;106:1439-45.
14. Wang C, He W, Yuan Y, Zhang Y, Li K, Zou R, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based scores in early recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Liver International.* 2020;40:229-39.
15. Urhoj SK, Jespersen LN, Nissen M, Mortensen LH, Nybo Andersen AM. Advanced paternal age and mortality of offspring under 5 years of age: a register-based cohort study. *Hum Reprod.* 2014;29:343-50.
16. Han Y, Cao Y, Han X, Di H, Yin Y, Wu J, et al. Hyperuricemia and gout increased the risk of long-term mortality in patients with heart failure: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Transl Med.* 2023;21:463.
17. Nr S, S J. Hypoalbuminemia in hemodialyzed end stage renal disease patients: risk factors and relationships-a 2 year single center study. *BMC Nephrology.* 2013;14:242.
18. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British Journal of Cancer.* 2012;106:1439-45.
19. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368:473-74.
20. Zhang C, Qin L, Li K, Wang Q, Zhao Y, Xu B, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10.
21. Wang R, He M, Yin W, Liao X, Wang B, Jin X, et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34:10.
22. Wei W, Wu X, Jin C, Mu T, Gu G, Min M, et al. Predictive Significance of the Prognostic Nutritional Index (PNI) in Patients with Severe COVID-19. *J Immunol Res.* 2021;2021:9917302.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.



Sepsis İlişkili Ensefalopatinin 65 Yaş ve Üzeri Hastalarda Taburculuk Sonrası Bir Yıllık Mortalite Üzerine Etkisi: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

The Effect of Sepsis Associated Encephalopathy on One-Year Mortality in Patients Aged 65 Years and Over After Discharge: A Retrospective Cohort Study

Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL¹, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ², Caner ACAR³, Zehra Tuba KARAMAN⁴, Rabia YELLI¹,
Hande DİK AVCI¹, Merve DOĞRU EFGAN¹, Devrim BOZKURT¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Torbalı Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Kağızman Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Kars, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sepsis, hastanede yatan yaşlı hastalar arasında, özellikle de karmaşık komorbiditeleri olanlarda önde gelen bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, sepsis ile hastaneye yatırılan 65 yaş ve üzeri hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerin araştırılması ve uzun vadeli sonuçlarda sepsis ilişkili ensefalopatinin (SAE) rolünün vurgulanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Sepsis nedeniyle tedavi edilen 207 yaşlı hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Demografik ayrıntılar, komorbiditeler ve spesifik tedavi müdahaleleri analiz edilmiştir. Bu değişkenler ile bir yıllık mortalite arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Log-rank testi ile tamamlanan Kaplan-Meier eğrileri sağkalım olasılıklarını değerlendirmiştir.

Bulgular: Kohort, ortalama yaşı 73,7 olan ve cinsiyet dağılımı neredeyse eşit olan hastalardan oluşmuştur. Çalışmada ensefalopati, artmış uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve ileri yaşın daha yüksek bir yıllık mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Özellikle, sepsis ilişkili ensefalopati çok değişkenli analizde 3,41'lik bir oranı sunmuştur. Cinsiyet, Charlson Komorbidite İndeksi, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru ve çeşitli laboratuvar belirteçleri gibi diğer faktörler anlamlı prognostik değer göstermemiştir.

Sonuç: Sepsis ilişkili ensefalopati ve yüksek INR, sepsis sonrası sağ kalan yaşlı hastalarda bir yıllık mortalitenin güçlü belirleyicileridir. Bu bulgular, bu popülasyonda yakın nörolojik değerlendirme ve koagülasyon parametrelerinin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu unsurlara odaklanan stratejiler, yaşlı hastalarda sepsis yönetimini ve sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, ensefalopati, mortalite

ABSTRACT

Aim: Sepsis remains a leading cause of mortality among the older hospitalized patients, particularly those with complex comorbidities. This study investigates the prognostic factors influencing one-year mortality in patients aged 65 years and over, who were hospitalized with sepsis, emphasizing the role of sepsis-associated encephalopathy (SAE) in long-term outcomes.

Materials and Methods: In a retrospective cohort of 207 older patients treated for sepsis, clinical and laboratory data were meticulously recorded. Demographic details, comorbidity indices, and specific treatment interventions were analyzed. The association between these variables and one-year mortality was evaluated using univariate and multivariate Cox regression models. The Kaplan-Meier curves, complemented by the Log-rank test, assessed the survival probabilities.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 917 42 44 **E-posta:** miraybozgul@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3995-5096

Geliş tarihi/Received: 08.05.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 29.05.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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 cohort consisted of patients with a nearly equal gender distribution, with a mean age of 73.7 years. The study found that SAE, increased international normalized ratio (INR), and advanced age were significantly associated with higher one-year mortality ($p<0.05$). Notably, SAE presented a hazard ratio of 3.41 in the multivariate analysis. Other factors such as gender, Charlson Comorbidity Index, Sequential Organ Failure Assessment score and various laboratory markers did not show significant prognostic value.

Conclusion: SAE and elevated INR are potent predictors of one-year mortality in older sepsis survivors. These findings highlight the importance of close neurological assessment and monitoring of coagulation parameters in this population. Focused strategies on these elements could potentially improve the management and outcomes of sepsis in the older patients.

Keywords: Sepsis, encephalopathy, mortality

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğudur¹. Atipik tablolar özellikle yaşlı hastalarda daha yaygın olabilir²⁻⁵. Sepsis tüm yaş gruplarını etkilese de, yaşlı hastalar komorbidite sıklığı, malnütrisyon, polifarmasi, immünoşenesans ve enflamasyonun artması nedeniyle daha büyük risk altındadır⁶. Sepsise bağlı hastane içi mortalite yaşlı hastalarda %30 ila %60 arasında değişmektedir³. Bununla birlikte, tedavideki ilerlemelerle birlikte, 65 yaşın altındaki hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da sepsise bağlı mortalitede azalma bildirilmiştir⁷. Sepsis hastalarında kötü prognoz, ileri yaş, hastalık şiddeti, organ yetmezlikleri ve eşlik eden hastalıklarla yakından ilişkilidir^{8,9}. Sepsisle ilişkili ensefalopati (SAE), merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın düzensiz konakçı yanıtından kaynaklanan yaygın bir serebral işlev bozukluğudur¹⁰. Mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olsa da, kan beyin bariyerinin bozulması, artmış merkezi sinir sitokin seviyeleri ve nöroenflamasyonla sonuçlanan mikroglial ve astrositik aktivasyon olası patofizyolojik ve moleküler değişikliklerdir¹¹. SAE'li hastanın klinik seyri, hastanın bilincindeki değişikliklerle karakterizedir¹². Young ve ark.¹³ tarafından yapılan çalışmada, SAE'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve mortalitenin SAE'nin şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir. Sepsisten kurtulanların bilişsel değişiklikler geliştirme eğiliminde olduğu bildirilmiştir^{14,15}, ancak, yaşlı yetişkinler arasında sepsis atağından sonra uzun süreli sağkalımla ilgili veriler sınırlıdır. Bu retrospektif kohort çalışmasında, sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan 65 yaş ve üzeri hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri SAE'nin rolünü vurgulayarak belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YBÜ) başvuran ve Sepsis-3 tanımına³ uygun olarak sepsis tanısı konulan 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (karar no: 24-3.1T/77, tarih: 21.03.2024)

izni ile gerçekleştirilmiştir ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen her hasta için tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve YBÜ'ye kabul sırasında hastaların laboratuvar parametrelerini içeren genel veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Komorbidite değerlendirmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) hesaplanmıştır¹⁶. Herhangi bir evredeki akut böbrek hasarını tespit etmek için Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı kriterleri kullanılmıştır¹⁷. YBÜ'ye kabul sırasındaki sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru kaydedilmiştir. SAE tanımlaması Glasgow koma skoru <15 veya YBÜ için konfüzyon değerlendirme yöntemi (CAM-ICU)^{18,19} ile teyit edilen deliryum varlığı olarak tanımlanmıştır. Dışlama kriterleri şunlardır: İleri evre malignite öyküsü, palyatif bakım, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, sedatifle ilişkili bilişsel etkiler, kronik alkol veya uyuşturucu kullanımı ve ciddi elektrolit dengesizlikleridir.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, toplanan verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için, elde edilen veriler dağılımları dikkate alınarak sunulmuştur: Ortalama \pm standart sapma veya minimum ve maksimum değerlerle birlikte medyan kullanılmış ve tablolarda gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin analizi için, beklenen gözlem sayısı beş veya daha fazla olan 2x2 tablolara Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Beklenen gözlemlerin beşten az olduğu tablolar için Fisher's exact testi kullanılmıştır. Beklenen gözlem sayısı küçük olan RxC tabloları için Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılıma sahip sayısal değişkenler için Bağımsız Örneklem t-testi kullanılmıştır. Dağılımın normal olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmış ve hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizler gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde cinsiyet, ensefalopati, bakteriyemi,

yaş, CCI, SOFA skoru, albümin, laktat, hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve prokalsitonin düzeyleri gibi her bir bağımsız değişkenin 1 yıllık mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Her bir faktör için %95 güven aralığı (GA) ile tehlike oranı (HR) ve p değerleri hesaplanmıştır. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizdeki anlamlı değişkenlerin birleşik etkisi diğer faktörlere göre ayarlanarak değerlendirilmiş ve HR, %95 GA ve p değerleri sunulmuştur.

Kaplan-Meier sağkalım analizi, hastanede kaldığı süre boyunca hayatta kalan hastalar arasında 1 yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri incelemek için kullanılmıştır. Analiz, ensefalopati varlığı veya yokluğu gibi değişkenlerin 1 yıllık mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Log-rank testi, gruplar arasındaki sağkalım sürelerindeki farklılıkların anlamlılığını belirlemiştir.

İstatistiksel analizler Jamovi (sürüm 2.3.28) ve JASP (sürüm 0.18.3) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyi 0,05 (p değeri) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

İki yüz yedi katılımcının %50,7'si kadın (n=105) ve %49,3'ü erkektir (n=102) ve ortalama yaşları 73,7±7,2'dir. Eşlik eden hastalıkların prevalansı şu şekildedir: Diabetes mellitus (DM) %35,7 (n=74), hipertansiyon %60,9 (n=126), kronik böbrek yetmezliği %22,7 (n=47), kardiyovasküler hastalıklar %27,1 (n=56), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)/astım %15,0 (n=31), kronik böbrek hastalığı %17,4 (n=36), malignite %21,3 (n=44). YBÜ takibi sırasındaki klinik sonuçlar arasında sepsis hastaları için medyan CCI 5 puan ve medyan hastanede kalış süresi sekiz gün yer almıştır. Hastaların %40,6'sında (n=84) ensefalopati gözlenmiştir. Sepsisin başlıca kaynakları %24,6 (n=51) ile solunum sistemi enfeksiyonları olurken, bunu %20,3 (n=42) ile idrar yolu enfeksiyonları, %11,1 (n=23) ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve yine %11,1 (n=23) ile kan-kateter ilişkili sepsis izlemiştir. Diğer kaynaklar arasında %8,7 (n=18) ile abdominal enfeksiyonlar, %8,7 (n=18) ile çoklu odaklar ve %8,2 (n=17) ile çeşitli diğer nedenler yer almıştır. YBÜ takibi sırasında, hastaneye yatırılan sepsis hastaları arasında mortalite %49,8 (n=103) olarak kaydedilmiştir. Taburcu edilen hastaların bir yıllık takibinde mortalite %25 (n=26) olmuştur. Bir yıl boyunca medyan sağkalım süresi 12 aydır. Yoğun bakımda hastaların %55,6'sı (n=115) vazopressör desteğine ihtiyaç duymuş ve %62,8'inde (n=130) akut böbrek hasarı gelişmiştir. Hastaların %20,3'ü (n=42) için hemodiyaliz gerekmiştir. Sepsis başlangıcında ortanca SOFA skoru 7 puandı. Olguların %33,2'sinde (n=68) bakteriyemi tespit edilmiştir Tablo 1.

YBÜ takibi sırasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin analizleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Taburculuk sonrası 1 yıllık takipte mortalite görülen ve görülmeyen hastalar arasındaki demografik ve klinik

Tablo 1. Sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların demografik ve klinik değişkenleri

	Genel (n=207)
Yaş [†]	73,7±7,2
Cinsiyet [†]	
Kadın	105 (50,7)
Erkek	102 (49,3)
Diabetes mellitus, mevcut [†]	74 (35,7)
Hipertansiyon, mevcut [†]	126 (60,9)
Kalp yetmezliği, mevcut [†]	47 (22,7)
Kardiyovasküler hastalık, mevcut [†]	56 (27,1)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mevcut [†]	31 (15,0)
Kronik böbrek hastalığı, mevcut [†]	36 (17,4)
Malignite, mevcut [†]	44 (21,3)
Charlson komorbidite İndeksi [§]	5,0 [1,0-10,0]
Ensefalopati, mevcut [†]	84 (40,6)
Sepsis kaynağı [†]	
Solunum sistemi	51 (24,6)
Üriner sistem	42 (20,3)
Hepatobiliyer sistem	15 (7,2)
Deri/yumuşak doku	23 (11,1)
Karın bölgesi	18 (8,7)
Kan-kateter	23 (11,1)
Çoklu odak	18 (8,7)
Diğer	17 (8,2)
Kalış süresi, gün [§]	8,0 [1,0-80,0]
Hastane içi mortalite, evet [†]	103 (49,8)
1 yıllık mortalite, evet [†]	26 (25,0)
Taburculuk sonrası sağkalım süresi (ay) [§]	12,0 [1,0-12,0]
Vazopressör desteği, mevcut [†]	115 (55,6)
Akut böbrek hasarı, mevcut [†]	130 (62,8)
Hemodiyaliz ihtiyacı, mevcut [†]	42 (20,3)
Sepsis başlangıcında SOFA skoru [§]	7,0 [0,0-16,0]
Bakteriyemi, mevcut [†]	68 (33,2)

[†]: Ortalama ± standart sapma olarak [†]: n (%), [§]: Medyan (min.-maks.), SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi

değişkenlerin analizinde, mortalite görülen grupta yaş ortalamasının daha yüksek olması önemli bulgular arasındadır ($p<0,001$). KOAH/astım insidansı da mortalite grubunda mortalite olmayanlara kıyasla %30,8 ile anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,011$). Cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve malignite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Taburcu olduktan sonraki 1 yıllık takipte, ölen hastaların CCI ve SOFA skorları hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,047$). Ayrıca, ölen hastalar arasında daha yüksek ensefalopati prevalansı ($p<0,001$) ve daha uzun hastanede kalış süresi ($p=0,013$) gözlenmiştir. Öte yandan, sepsis kaynakları, vazopressör destek ihtiyacı, akut böbrek hasarı, hemodiyaliz ihtiyacı ve bakteriyemi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$) Tablo 3.

Taburculuk sonrası takip edilen 104 hastanın laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bilirubin düzeyi 0,6 mg/dL, aspartat aminotransferaz 28,5 U/L, INR 1,1, protrombin zamanı (PT) 13,4 saniye ve APTT 27,3 saniye idi. Fibrinojen düzeyi 543,0 mg/dL ve bazal kreatinin düzeyi 3,0 mg/dL idi. C-reaktif protein (CRP) düzeyi başlangıçta 196,0 mg/L ve albümin 3,1 g/dL olup standart sapması 0,6 idi. Hematolojik parametreler arasında

nötrofil sayısı 9535 hücre/mm³, lenfosit sayısı 815 hücre/mm³, hemoglobin düzeyi 10,9 g/dL, trombosit sayısı 165.000 hücre/mm³, NLR 12,1, laktat düzeyi 1,9 mmol/L ve prokalsitonin 5,5 ng/mL idi. Taburcu edilirken CRP ve albümin düzeyleri sırasıyla 15,0 mg/L ve 2,9±0,7 g/dL idi.

İkili karşılaştırmalara göre, INR ($p=0,031$), PT ($p=0,038$) ve laktat düzeyleri ($p=0,012$) 1 yıllık takipte mortalite görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Buna karşılık, başlangıçta ve taburculukta ölçülen albümin düzeyleri mortalite görülen hastalarda anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,004$). Fibrinojen, kreatinin, CRP, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, trombositler, NLR ve prokalsitonin dahil olmak üzere diğer laboratuvar parametrelerinin değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (her biri için $p>0,05$) Tablo 4.

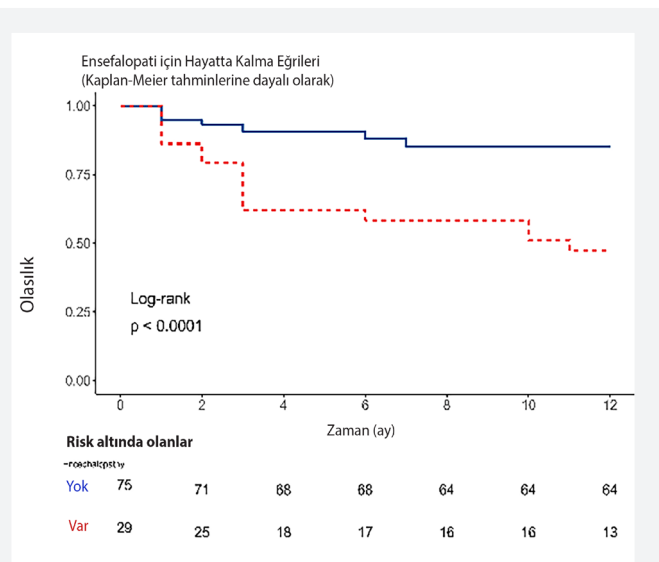
Taburculuk sonrası 1 yıllık mortalite oranlarını etkileyebilecek faktörler incelendiğinde, tek değişkenli Cox regresyon analizi ensefalopatisi olan hastalarda 9,69 HR ile anlamlı derecede daha yüksek mortalite riski ortaya koymuştur (GA: 1,94-48,45, $p=0,006$). Ayrıca, INR değerlerindeki her bir birimlik artış mortalite riskini yaklaşık üç kat artırmıştır (HR: 2,97, GA: 1,20-7,36, $p=0,019$). APTT değerindeki her bir birimlik artış 1 yıllık mortalite riskinde %8'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (HR: 1,08, GA: 1,01-1,15, $p=0,017$). Ancak, cinsiyet, bakteriyemi, CCI, SOFA skoru, albümin, laktat, hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve prokalsitonin gibi diğer değişkenler mortalite riskini önemli ölçüde etkilememiştir (her biri için $p>0,05$).

Çok değişkenli analizde, ensefalopati, INR değerleri ve yaş mortalite riskini önemli ölçüde etkilemiştir. Ensefalopatisi olan

Tablo 2. Sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda laboratuvar parametreleri

	Genel (n=207)
Bilirubin ^s	0,7 [0,1-11,0]
INR ^s	1,2 [0,8-4,2]
PT ^s	13,9 [9,9-41,7]
APTT ^s	28,6 [17,0-80,0]
Fibrinojen ^s	483,0 [40,0-1044,0]
Kreatinin ^s	2,5 [0,2-9,6]
CRP ^s	184,0 [1,0-619,0]
Albümin ^s	2,9 [1,2-9,0]
Nötrofiller ^s	9380,0 [20,0-46600,0]
Lenfosit ^s	760,0 [9,4-87520,0]
Hemoglobin ^s	10,1 [6,3-570,0]
Trombosit sayısı ^s	144000,0 [70,0-570000,0]
NLR ^s	12,2 [0,1-278,0]
Laktat ^s	2,3 [0,5-15,0]
Prokalsitonin ^s	4,7 [0,0-100,0]

^s: Veriler, sepsis hastalarının YBÜ'de kaldıkları süre boyunca izlenen temel biyokimyasal ve hematolojik parametreler için (minimum-maksimum) aralığıyla birlikte medyan değerleri temsil etmektedir. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 1. Ensefalopatisi olan ve olmayan sepsis hastalarında taburculuk sonrası 1 yıllık mortalite sonuçları

Tablo 3. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık mortalite açısından demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Genel (n=104)	1-Yıllık mortalite		p değeri
		Evete (n=26)	Hayır (n=78)	
Yaş†	73,6±7,7	78,7±6,2	71,9±7,4	<0,001
Cinsiyet†				
Kadın	49 (47,1)	15 (57,7)	34 (43,6)	0,307
Erkek	55 (52,9)	11 (42,3)	44 (56,4)	
Diabetes mellitus, mevcut†	40 (38,5)	10 (38,5)	30 (38,5)	0,999
Hipertansiyon, mevcut†	66 (63,5)	13 (50,0)	53 (67,9)	0,158
Kalp Yetmezliği, mevcut†	25 (24,0)	9 (34,6)	16 (20,5)	0,233
Kardiyovasküler hastalık, mevcut†	30 (28,8)	11 (42,3)	19 (24,4)	0,134
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mevcut†	15 (14,4)	8 (30,8)	7 (9,0)	0,011
Kronik böbrek hastalığı, mevcut†	17 (16,3)	7 (26,9)	10 (12,8)	0,125
Malignite, mevcut†	15 (14,4)	2 (7,7)	13 (16,7)	0,346
Charlson komorbidite indeksi [§]	5,0 [1,0-10,0]	6,0 [3,0-9,0]	5,0 [1,0-10,0]	0,002
Ensefalopati, mevcut†	29 (27,9)	15 (57,7)	14 (17,9)	<0,001
Sepsis kaynağı†				
Solunum sistemi	21 (20,2)	7 (26,9)	14 (17,9)	0,780
Üriner sistem	29 (27,9)	9 (34,6)	20 (25,6)	
Hepatobiliyer sistem	11 (10,6)	2 (7,7)	9 (11,5)	
Deri/yumuşak doku	8 (7,7)	2 (7,7)	6 (7,7)	
Karın bölgesi	7 (6,7)	1 (3,8)	6 (7,7)	
Kan-kateter	11 (10,6)	3 (11,5)	8 (10,3)	
Çoklu odak	10 (9,6)	2 (7,7)	8 (10,3)	
Diğer	7 (6,7)	0 (0,0)	7 (9,0)	
Kalış süresi, gün [§]	10,0 [3,0-80,0]	13,0 [3,0-58,0]	9,0 [3,0-80,0]	0,013
Vazopresör desteği, mevcut†	47 (45,2)	15 (57,7)	32 (41,0)	0,211
Akut böbrek hasarı, mevcut†	66 (63,5)	18 (69,2)	48 (61,5)	0,638
Hemodiyaliz ihtiyacı, mevcut†	17 (16,3)	3 (11,5)	14 (17,9)	0,552
Sepsis başlangıcında SOFA skoru [§]	7,0 [0,0-14,0]	7,5 [2,0-10,0]	6,0 [0,0-14,0]	0,047
Bakteriyemi, mevcut†	26 (25,0)	7 (26,9)	19 (24,4)	0,999

†: Ortalama ± standart sapma, †: n (%), §: Medyan (min.-maks.), SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme

hastalarda 1 yıllık mortalite riski olmayanlara göre 3,41 kat daha yüksekti (HR: 3,41, GA: 1,46-7,95, p=0,005). Yaştaki her bir birimlik artış mortalite riskinde %6'lık bir artışa yol açmıştır (HR: 1,06, GA: 1,01-1,11, p=0,018). INR düzeyindeki artışlar mortalite riskinde 2,42 kat artışa neden olmuştur (HR: 2,42, GA: 1,28-4,58, p=0,007) Tablo 5. Ensefalopatisi olan ve olmayan sepsis hastalarında taburculuk sonrası mortalite sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ensefalopatisi olan hastaların bir yıllık mortalite oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuş

ve yaşlı sepsis sağ kalanlarında yoğun nörolojik izleme ve yönetim ihtiyacının altı çizilmiştir. Yüksek INR seviyeleri, artmış bir yıllık mortalite ile ilişkilendirilmiş ve sepsis sonrası hasta bakımının bir parçası olarak koagülasyon durumlarının izlenmesinin önemini vurgulamıştır. İleri yaşın, sepsisten sonraki bir yıl içinde mortalite riskini katlanarak artırdığı tespit edilmiş ve yaşlı hastalarda yaşa uyarlanmış tedavi stratejilerinin gerekliliği vurgulanmıştır. DM, hipertansiyon, gibi yaygın komorbiditelerin yanı sıra CRP ve prokalsitonin gibi geleneksel enflamatuvar belirteçler mortaliteyi anlamlı şekilde öngörmemiş, bu da ensefalopati ve koagülasyon bozuklukları gibi spesifik sepsis sonrası durumların bu popülasyonda daha

önemli belirteçler olabileceğini düşündürmüştür. Kaplan-Meier analizi, ensefalopatinin varlığı veya yokluğu gibi değişkenlerin sağkalım sonuçlarını belirgin şekilde etkilediğini ortaya koymuş ve hedeflenen müdahaleler için net bir yön göstermiştir. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli Cox

regresyon analizlerinin kullanılması, mortalitenin en kritik belirleyicilerinin tanımlanmasına yardımcı olmuş ve yaşlı sepsis hastalarının uzun vadeli iyileşmesine ve yönetimine odaklanan klinisyenler için eyleme geçirilebilir bilgiler sunmuştur.

Tablo 4. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık mortalite açısından biyokimyasal ve hematolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Genel (n=104)	1-Yıllık Mortalite		p değeri
		Evet (n=26)	Hayır (n=78)	
Bilirubin ^s	0,6 [0,2-10,1]	0,6 [0,2-10,1]	0,6 [0,2-10,1]	0,895
INR ^s	1,1 [0,8-3,9]	1,2 [0,9-3,9]	1,1 [0,8-2,0]	0,031
PT ^s	13,4 [9,9-39,0]	14,9 [10,7-39,0]	13,2 [9,9-23,3]	0,038
APTT ^s	27,3 [17,0-64,9]	28,8 [21,0-64,9]	27,0 [17,0-47,0]	0,091
Fibrinojen ^s	543,0 [40,0-900,0]	503,0 [40,0-610,0]	577,0 [214,0-900,0]	0,263
Kreatinin ^s	3,0 [0,4-9,6]	2,8 [1,0-8,2]	3,2 [0,4-9,6]	0,647
CRP ^s	196,0 [1,0-619,0]	208,5 [24,0-550,0]	184,0 [1,0-619,0]	0,785
Albümin [†]	3,1±0,6	2,9±0,4	3,2±0,6	0,032
Hemoglobin ^s	10,9 [6,6-124,0]	11,3 [7,3-14,0]	10,6 [6,6-124,0]	0,893
NLR ^s	12,1 [0,1-109,6]	15,2 [3,3-46,9]	11,8 [0,1-109,6]	0,331
Laktat ^s	1,9 [0,5-9,4]	2,5 [0,6-9,4]	1,5 [0,5-8,4]	0,012
Prokalsitonin ^s	5,5 [0,0-100,0]	2,6 [0,3-100,0]	8,3 [0,0-100,0]	0,391
Taburculukta CRP ^s	15,0 [0,4-110,0]	22,0 [2,3-110,0]	12,5 [0,4-100,0]	0,157
Taburculukta albümin [†]	2,9±0,7	2,5±0,7	3,0±0,7	0,004

[†]: Ortalama ± standart sapma, ^s: Medyan (min.-maks.). INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

Tablo 5. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık sağkalımı etkileyen faktörler

Bağımlı: 1-yıllık Mortalite, Zaman: Hayatta kalma süresi (ay)	HR (tek değişkenli)	HR (çok değişkenli)
Cinsiyet: Erkek-Kadın	0,84 (0,20-3,52, p=0,813)	-
Ensefalopati: Var-yok	9,69 (1,94-48,45, p=0,006)	3,41 (1,46-7,95, p=0,005)
Bakteriyemi: Var-yok	0,84 (0,17-4,19, p=0,836)	-
Yaş	1,08 (1,00-1,16, p=0,065)	1,06 (1,01-1,11, p=0,018)
Charlson komorbidite indeksi	1,09 (0,78-1,53, p=0,602)	-
SOFA skoru	1,08 (0,88-1,33, p=0,481)	-
Albümin	0,72 (0,17-2,99, p=0,655)	-
Laktat	0,96 (0,63-1,47, p=0,842)	-
Hemoglobin	1,15 (0,82-1,60, p=0,423)	-
NLR	0,99 (0,96-1,03, p=0,728)	-
INR	2,97 (1,20-7,36, p=0,019)	2,42 (1,28-4,58, p=0,007)
APTT	1,08 (1,01-1,15, p=0,017)	-
Prokalsitonin	0,98 (0,96-1,01, p=0,218)	-

Taburcu edilen sepsis hastaları arasında 1 yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendiren tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinden elde edilen tehlike oranlarını (HR) göstermektedir. SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, HR: Tehlike oranı

Sepsis SAE ile komplike hale gelebilir. Mevcut literatürde, hastaların %40-70'inde SAE bildirilmiştir^{20,21}. Bizim çalışmamızda SAE sıklığı %40,6 olup literatürle uyumludur. Hastane içi mortalite %49,8'dir ve bu da mevcut verilerdeki raporlarla benzerdir³.

Bir yıllık mortalite açısından karşılaştırıldığında, SAE hayatta kalmayanlarda anlamlı olarak daha yüksektir. Nörokognitif disfonksiyonu da içeren uzun dönem sekel birçok çalışmada bildirilmiştir²²⁻²⁴, ancak mortalite ile ilgili veriler sınırlıdır. Bizim çalışmamızda bir yıllık mortalite %25' idi ve YBÜ sırasında SAE varlığı bir yıllık mortaliteyi artırdı. Sepsisten kurtulan birçok yaşlı hastada kronik kritik hastalık gelişmekte, bu da hastaneyeye yeniden yatışlara ve muhtemelen ölüme neden olmaktadır²⁵. Prospektif bir kohort çalışmasında, bir yıllık mortalite %63,3 olarak bulunmuştur ve ağır kırılğan grup daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir²⁶. Bizim mortalite sonuçlarımız literatür verilerinden daha düşüktür. Popülasyonları karşılaştırmak zor olsa da, sosyokültürel özellikler nedenlerden biri olabilir. Kırılğanlığı karşılaştırmadık, bu da olası bir açıklama olabilir.

Yaş, yaşlı sepsis hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir^{27,28}. Ayrıca, artmış yaşın bir yıllık mortalite için bir risk faktörü olduğunu bulduk. Albümin, hem kabulde hem de taburculukta, hayatta kalanlarda anlamlı derecede yüksekti. Düşük albümin sepsiste iyi bilinen bir kötü prognostik faktördür²⁹. Çalışmamız, literatürde sınırlı veri bulunan taburcu albümin değerinin bir yıllık mortalite üzerindeki etkisini de ortaya koymaktadır.

Sepsisle ilişkili koagülopati varlığı hastane mortalitesini öngörmekte ve INR değerinin yükselmesi daha yüksek risk oluşturmaktadır³⁰. Mevcut literatüre ek olarak, INR seviyesinin de uzun vadeli mortalite ile ilişkili olduğunu belirledik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, sepsis sonrası bir yıllık mortalite için önemli prognostik faktörlere ışık tutarken, sınırlamaları da yok değildir. Retrospektif tasarım, bulunan ilişkilerden nedensellik çıkarımı yapma kabiliyetini sınırlamaktadır. Veriler tek bir merkezden elde edilmiştir, bu da bulguların farklı sağlık ortamlarına veya popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Bir başka sınırlama da klinik sunumların değişkenliği ve sepsisin karmaşıklığıdır, bu da kaydedilen değişkenleri etkileyebilir. Titiz veri toplama ve analizine rağmen, tanınmayan karıştırıcıların potansiyeli tamamen göz ardı edilemez. Ayrıca, taburculuk sonrası ayrıntılı fonksiyonel durum veya yaşam kalitesi değerlendirmeleri gibi bazı ilgi değişkenleri analiz için mevcut değildi.

Gelecekteki çalışmalar, bu bulguları doğrulamak ve genişletmek için prospektif tasarımları, çok merkezli verileri ve daha geniş

bir hasta demografisini içermeyi amaçlamalıdır. Sepsisten kurtulanların iyileşme sürecini bir yılın ötesinde takip eden boylamsal çalışmalar, sepsisin kronik etkisi ve yönetimi hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Ayrıca, hasta ve hasta bakıcı deneyimlerini yansıtan nitel verilerin entegrasyonu, sepsisten kurtulanların taburculuk sonrası yolculuğuna dair daha bütüncül bir anlayış sunabilir.

SONUÇ

Bu çalışma, sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan 65 yaş üstü hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri, özellikle ensefalopatinin rolüne odaklanarak kapsamlı bir şekilde araştırmıştır. Bulgular, ensefalopatinin hastaneden taburcu olduktan sonraki bir yıl içinde mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ilişki, hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilecek olan sepsis yönetiminde nörolojik değerlendirmenin kritik önemini vurgulamaktadır. Değiştirilemeyen bir risk faktörü olan yaşın da daha yüksek mortalite ile artan bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuş ve yaşlı sepsis hasta popülasyonunda daha fazla dikkat ve potansiyel olarak farklı terapötik stratejilere duyulan ihtiyacın altı çizilmiştir. Çalışmanın bulguları, yaşlı sepsis hastalarında bu durumun hem acil hem de uzun vadeli etkilerini göz önünde bulundurarak sepsis tedavisine multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini desteklemektedir.

Bu bilgiler, bu hassas hasta popülasyonuna bakım sağlamakla görevli klinisyenler için çok önemlidir. Rutin sepsis yönetim protokollerine kapsamlı nörolojik değerlendirmelerin dahil edilmesine yönelik önemli bir değişime işaret etmektedir. Bu tür parametrelerin sepsis için prognostik modellere entegre edilmesi, yüksek riskli hastaları belirleme ve müdahaleleri daha etkili bir şekilde uyarılma yeteneğini geliştirebilir ve potansiyel olarak hayatta kalma sonuçlarını iyileştirebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma merkezinin Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal Etik İnceleme Kurulu çalışmayı onaylamıştır (karar no: 24-3.1T/77, tarih: 21.03.2024). Çalışma İy Klinik Uygulama Kılavuzları'na uygun olarak yürütülmüş ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.M.K.B., İ.A.K., C.A., Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Konsept: M.K.B., İ.A.K., C.A., D.B., Dizayn: M.K.B., İ.A.K., C.A., D.B., Veri Toplama veya İşleme: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Analiz veya Yorumlama: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Literatür: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Yazan: Ş.M.K.B., İ.A.K., C.A., D.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

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-80.
- Chester JG, Rudolph JL. Vital signs in older patients: age-related changes. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:337-43.
- Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:731-42.
- van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis of Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54:973-8.
- Shimazui T, Nakada T-A, Walley KR, Oshima T, Abe T, Ogura H, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2020;24:387.
- Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2024;14:6.
- Skei NV, Nilsen TIL, Mohus RM, Prescott HC, Lydersen S, Solligård E, et al. Trends in mortality after a sepsis hospitalization: a nationwide prospective registry study from 2008 to 2021. *Infection*. 2023;51:1773-86.
- Clegg A, Young J, Ilife S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:752-62.
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27:179-83.
- Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing*. 2005;34:157-62.
- Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia?. *J Clin Med*. 2020;9:703.
- Gofton T.E, Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol*. 2012;8:557-66.
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:145-52.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304:1787-94.
- Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol*. 2014;13:630-6.
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:613-19.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179-84.
- Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16:R115.
- Chen J, Shi X, Diao M, Jin G, Zhu Y, Hu W, et al. A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes. *BMC Emerg Med*. 2020;20:77.
- Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med*. 2017;43:1075-84.
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996;275:470-3.
- Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widman G, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2013;84:62-9.
- Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med*. 2015;3:61-9.
- de Azevedo JR, Montenegro WS, Rodrigues DP, Souza SC, Araujo VF, de Paula MP, et al. Long-term cognitive outcomes among unselected ventilated and non-ventilated ICU patients. *J Intensive Care*. 2017;5:18.
- Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:175-7.
- Dong J, Chen R, Song X, Guo Z, Sun W. Quality of life and mortality in older adults with sepsis after one-year follow up: A prospective cohort study demonstrating the significant impact of frailty. *Heart Lung*. 2023;60:74-80.
- Ren Y, Zhang L, Xu F, Han D, Zheng S, Zhang F, et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med*. 2022;22:17.
- Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med*. 2020;21:210-8.
- Liang M, Ren X, Huang D, Ruan Z, Chen X, Qiu Z. The association between lactate dehydrogenase to serum albumin ratio and the 28-day mortality in patients with sepsis-associated acute kidney injury in intensive care: a retrospective cohort study. *Ren Fail*. 2023;45:2212080.
- Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med*. 2018;46:736-42.



Bruselloz Farkındalığı ve Bilgi Düzeyi: Doğu Anadolu'dan Tek Merkez Çalışması

Brucellosis Awareness and Knowledge: A Single Center Study From Eastern Anatolia

Enes ERBAĞCI, Merve KILIÇ TEKİN

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bruselloz zoonotik bir hastalıktır. Türkiye endemik bölgede yer almaktadır. Amacımız bruselloz hakkında bilgi düzeyini ölçmek ve önlem amacıyla gereken faaliyetler için zemin hazırlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma altı aylık periyotta tek merkez devlet hastanesinde enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde, dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllülerle anket doldurularak yapıldı. Katılımcılar hayvancılıkla uğraşanlar, sağlık çalışanları ve diğerleri olacak şekilde gruplara ayrıldı. Anket sorularına verilen cevaplara göre puanlama yapıldı.

Bulgular: Çalışma 191'i (%47,8) kadın, 209'u (%52,2) erkek toplam 400 kişi ile yapıldı. En sık meslek grubu 88 (%22) kişi ile hayvancılıkla uğraşanlardı. En sık katılım 246 (%61,5) kişi ile il merkezindendi. Sağlık çalışanlarında (%93,1) brusellozu duyma oranı en yüksekti. Sağlık çalışanlarında en önemli bilgi kaynağı seminerler (%72,2), hayvancılıkla uğraşanlarda ise hastalığı geçirmektir (%15,4). Puanlama sonucunda sağlık çalışanları en farkında olan grup olarak tespit edildi. Üniversite mezunlarının farkındalığının daha yüksek olduğu tespit edildi. Brusellozun bilgi kaynakları arasında hastalığı geçiren kişiler, seminerler, internet ve televizyon daha doğru kaynaklar olarak tespit edildi.

Sonuç: Küreselleşen dünyada artan zoonotik hastalıklarla mücadele için Tek Sağlık kavramı çerçevesinde farkındalığın artırılması gerekmektedir. Hayvanlarda brusellozu önlemek amacıyla gereken aşılama, izolasyon önlemleri, atık kontrolü tedbirleri anlatılmalı ve enfekte hayvan bildirimleri eksiksiz yapılmalıdır. Süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmemesi gerektiği vurgulanmalıdır. Doğru bilginin aktarılması için seminer, internet ve televizyon gibi platformlar kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, hayvancılık, Tek Sağlık

ABSTRACT

Aim: Brucellosis is a zoonotic disease prevalent in Turkey. The aim of this study is to assess the knowledge level about brucellosis and to lay the groundwork for necessary preventive measures.

Materials and Methods: This study was conducted over a six-month period at a single state hospital's infectious diseases outpatient clinic. Volunteers who met the inclusion criteria completed a questionnaire. Participation were grouped into those involved in animal husbandry, healthcare workers, and others. Scores were assigned based on responses to the questionnaire.

Results: The study included a total of 400 participation, of which 191 (47.8%) were female and 209 (52.2%) were male. The most common occupation was animal husbandry [88 (22%)]. The majority of participation [246 (61.5%)] resided in the provincial capital. Healthcare workers exhibited the highest awareness of brucellosis (93.1%). Seminars were identified as the most important source of information for healthcare workers (72.2%), while personal experience with the disease was most common among those involved in animal husbandry (15.4%). University graduates demonstrated higher awareness levels. Those who had experienced brucellosis, seminars, the internet, and television were identified as more accurate sources of information.

Conclusion: In the face of increasing global zoonotic diseases, raising awareness within the framework of the one health concept is essential. Measures such as vaccination, isolation, and waste control should be emphasized for brucellosis prevention in animals. The importance of consuming pasteurized dairy products should be emphasized. Correct information should be disseminated through platforms such as seminars, the internet, and television.

Keywords: Brucellosis, livestock, One Health

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Enes ERBAĞCI, Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Tel.: +90 534 343 95 75 **E-posta:** enes_erbagci@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9853-5772

Geliş tarihi/Received: 05.04.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 03.06.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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

Bruselloz, esas olarak sığır, koyun, keçi ve domuz gibi hayvanların, tesadüfi konakçı olarak da insanların konakladığı zoonotik bir hastalıktır¹. Bruselloz, *Brucella* cinsine ait Gram-negatif, fakültatif, hücre içi kokobasillerden kaynaklanır. İnsanlarda hastalığa neden olan temel olarak dört tip vardır, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* ve *Brucella canis*. Türkiye'de en yaygın tür keçi ve koyunlarda bulunan *Brucella melitensis*'tir². Dünya çapında her yıl 150.000 ila 250.000 arasında insan brusellozu olgusu rapor edilmektedir³. Akdeniz havzası ülkeleri hastalığın endemik olduğu bölgeler arasında yer almakta olup, Türkiye de bu bölgede yer almaktadır⁴. Ülkemizde ise en sık Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da görülmektedir⁵.

İnsanlara bulaşma yolları genellikle çiğ veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimini, deri veya mukoza zarının enfekte hayvan dokuları ve sıvılarıyla doğrudan temasını veya enfekte aerosollerin solunmasını içerir⁶. *Brucella* türleri çiğ sütte 2-6 hafta, 4 °C'deki kremada 6 hafta, dondurmada 30 gün, taze peynirde ise 15-100 gün canlı kalabilmektedir. Süt ve süt ürünlerinin kaynatılmasıyla ve etin iyice pişirilmesiyle bulaşma önlenir. İnsandan insana bulaşma nadirdir. Klinik semptomlar ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji, artralji, gece terlemesi, yorgunluk, anoreksi ve kilo kaybını içermektedir. Organ tutulumuna bağlı olarak ilgili bölgede semptomlar gelişebilmektedir⁷.

Bruselloz tanısı kan, doku ve kemik iliği kültürlerinin yanı sıra rose bengal, wright tüpü aglütinasyonu ve coombs aglütinasyonu gibi serolojik testleri içerir. Hücre içi konumu nedeniyle tedavisi zordur ve en az altı hafta boyunca kombinasyon antibiyotiklerin kullanılmasını gerektirir. Uzun süreli organ tutulumu, daha uzun tedavi süresi gerektirebilir⁸.

Küreselleşen dünyada artan zoonotik hastalıklarla mücadele için çeşitli meslek gruplarının bir arada çalışmasının gerekliliğini vurgulayan Tek Sağlık kavramı, insanı, hayvanı ve çevreyi bir arada ele almanın bütüncül yaklaşımını ifade etmektedir. Hayvanlarda brusellozu kontrol altına almak için tarama yapılmalı, yatkın hayvanlar aşılmalı ve enfekte hayvanlar kesilmelidir. Hayvanlarda brusellozun kontrol altına alınması, insanlarda hastalığın hafifletilmesi için esastır. Laboratuvarlarda pastörizasyon işlemleri ve sınıf II ve III biyogüvenlik kabini önlemlerinin alınması gerekmektedir⁹.

Çalışmamızın amacı, bölgede yaygın bir hastalık olan bruselloza ilişkin bilgi düzeyini değerlendirmek ve elde edilen bulgulara dayanarak gerekli koruyucu önlemlerin önünü açmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Bu çalışma, 1 Ekim 2023 ile 31 Mart 2024 tarihleri arasında tek merkezli bir hastanenin enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde

yatan bireylerle gerçekleştirildi. Okuma yazma bilen ve gönüllü olan katılımcılar çalışmaya dahil edildiler. Anket yöntemi kullanılarak kesitsel bir çalışma yapıldı. Katılımcılardan anketi yaklaşık 10-15 dakika içerisinde tamamlamaları istendi. Katılımcının kimliği gizli tutulurken, gönüllü olmayan kişiler çalışmaya dahil edilmediler. Araştırmaya gönüllü olan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra yürütüldü (karar no: E-050.99-95531838-83962, tarih: 06.10.2023).

Teknik Bilgi

Anket katılımcıların demografik bilgilerini, durumunu ve bruselloz hakkındaki bilgilerini değerlendiren 20 sorudan oluştu. Ayrıca hayvancılıkla uğraşan bireylere 12 sorudan oluşan ek form dağıtıldı. Anket sonuçları 17 tam puan üzerinden özetlenmiş olup, doğru yanıtlara 1 puan, yanlış yanıtlara ve bilgi içermeyen yanıtlara 0 puan verilmiştir. Katılımcılar sağlık çalışanları, hayvancılık çalışanları ve diğerleri gibi gruplara ayrıldılar.

İstatistiksel Analiz

2017 bruselloz insidans verileri kullanılarak yapılan güç analizine göre örneklem büyüklüğü 384 kişi olarak belirlendi ve sonuçta 400 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Verilerin sunumunda sürekli değişkenler için ortalama veya medyan değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) değerlerini içeren tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı. Shapiro-Wilk testi sayısal değişkenlerin normalliğini değerlendirdi. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız grup t-testleri, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 26 Windows programı kullanılarak yapıldı ve sonuçlar p<0,05 değerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 400 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların 191'i (%47,8) kadın, 209'u (%52,2) erkek olup yaş ortalaması 35,7 (\pm 12) yıl idi. Katılımcıların 33'ü (%8,2) örgün eğitim almamış, 97'si (%24,3) ilkökul mezunu, 49'u (%12,2) ortaokul mezunu, 89'u (%22,3) lise mezunu ve 132'si (%33) üniversite mezunuydu. Meslek olarak katılımcıların 88'i (%22) hayvancılıkla uğraşırken, 86'sı (%21,5) ev hanımı, 64'ü (%16) ise mavi yakalı işçiydi. Tablo 1'de katılımcıların demografik verileri gruplara ayrılarak verilmektedir.

En sık başvurunun 246 (%61,5) katılımcıyla il merkezinden olduğu, bunu 47 (%11,8) katılımcıyla Diyarın ilçesi ve 25

(%6,3) katılımcıyla Taşlıçay ilçesinin takip ettiği belirlendi. Katılımcıların ikamet yerleri Tablo 2'de listelenmiştir. Katılımcıların anket sorularına verdikleri cevaplar Tablo 3'te sunulmuştur.

Katılımcıların %86,3'ü bruselloz hastalığını duymuştu. Bruselloz farkındalığı sağlık çalışanları (%93,1) ve hayvancılık çalışanlarında (%90,9) daha fazla idi ($p=0,000$). Gruplar arası bilgi kaynakları karşılaştırıldığında sağlık çalışanlarının en önemli bilgi kaynağının (%72,2) seminer yoluyla öğrenme olduğu görüldü ($p=0,000$). Hayvancılıkla uğraşanların en önemli bilgi kaynağı (%15,4) hastalığı deneyim yoluyla öğrenmeleriydi ($p=0,000$). Hayvancılıkla uğraşanlarda hayvandan hayvana bulaşma konusunda bilgi oranı daha yüksekti (%43,2) ($p=0,000$).

Hayvancılıkla uğraşan bireylerin yoğurt (%38,6) ve kaşar peyniri (%23,9) ile hastalığın bulaştığını düşünme olasılıklarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ($p=0,027$, $p=0,042$) belirlendi. Ayrıca sağlık çalışanları laboratuvar ortamlarındaki kontaminasyon riskleri konusunda daha fazla farkındalık gösterdi (%24,1) ($p=0,004$).

Hayvancılıkta çalışan bireylerin (%54,5) hayvan aşısı konusunda anlamlı düzeyde daha bilgili olduğu ($p=0,000$), sağlık çalışanlarının (%13,8) ise insanlara yönelik aşının bulunmadığı konusunda daha bilinçli olduğu ($p=0,031$) belirlendi.

Hayvancılıkla uğraşan katılımcıların ek anket sorularına verdikleri yanıtlar Tablo 4'te sunulmaktadır.

Gruplar	Tüm katılımcılar	Hayvancılık	Sağlık bakımı çalışanı	Diğerleri
n (%)	400 (%100)	88 (%22)	29 (%7,3)	283 (%70,7)
Ortalama yaş	35,76 (± 12)	38,98 ($\pm 12,2$)	23,83 ($\pm 6,8$)	35,98 ($\pm 11,7$)
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	191 (%47,8)	31 (%35,2)	19 (%65,5)	141 (%49,8)
Erkek	209 (%52,2)	57 (%64,8)	10 (%34,5)	142 (%50,2)
Eğitim (n, %)				
Eğitimsiz	33 (%8,2)	9 (%10,2)		24 (%8,5)
İlkokul	97 (%24,3)	40 (%45,5)		57 (%20,1)
Ortaokul	49 (%12,2)	12 (%13,6)		37 (%13,1)
Lise	89 (%22,3)	22 (%25)	12 (%41,4)	55 (%19,4)
Üniversite	132 (%33)	5 (%5,7)	17 (%58,6)	110 (%38,9)
Meslek (n, %)				
Hayvancılık	88 (%22)	88 (%100)		
Ev hanımı	86 (%21,5)			86 (%30,3)
Beyaz yaka	64 (%16)			64 (%22,7)
Mavi yakalı	62 (%15,5)			62 (%21,9)
Öğrenci	32 (%8)			32 (%11,3)
Sağlık çalışanı	29 (%7,3)		29 (%7,3)	
Emekli	8 (%2)			8 (%2,9)
Bilinmiyor	31 (%7,7)			31 (%10,9)

Gruplar	Tüm katılımcılar	Hayvancılık	Sağlık bakımı çalışanı	Diğerleri
n (%)	400 (%100)	88 (%22)	29 (%7,3)	283 (%70,7)
Şehir merkezi	246 (%61,5)	33 (%37,5)	26 (%89,8)	187 (%66,1)
Diyadin	47 (%11,8)	18 (%20,5)	1 (%3,4)	28 (%9,9)
Taşlıçay	25 (%6,3)	13 (%14,8)	1 (%3,4)	11 (%3,9)
Hamur	22 (%5,4)	9 (%10,2)		13 (%4,5)
Doğubayazıt	19 (%4,7)	3 (%3,4)		16 (%5,7)
Eleşkirt	15 (%3,7)	6 (%6,8)		9 (%3,2)
Tutak	11 (%2,8)	6 (%6,8)		5 (%1,8)
Komşu il	9 (%2,3)		1 (%3,4)	8 (%2,8)
Uzak il	6 (%1,5)			6 (%2,1)

Tablo 3. Anket sorularının yanıtları				
Gruplar	Tüm katılımcılar	Hayvancılık	Sağlık bakımı çalışanı	Diğerleri
n (%)	400 (%100)	88 (%22)	29 (%7,3)	283 (%70,7)
Brusellozu duymuş olma	345 (%86,3)	80 (%90,9)	27 (%93,1)	238 (%84,1)
Bilgi kaynağı				
Katılımcılar	265 (%100)	65 (%24,5)		182 (%68,7)
Seminer	29 (%10,9)	1 (%1,5)	18 (%6,8)	15 (%8,2)
Akrabalar	62 (%23,4)	13 (%20)	13 (%72,2)	46 (%25,3)
Halk	122 (%46)	32 (%49,2)	3 (%16,7)	90 (%49,6)
Aile	21 (%7,9)	4 (%6,2)		17 (%9,3)
Hastalığı geçirme	18 (%6,8)	10 (%15,4)		8 (%4,4)
İnternet, televizyon	12 (%4,6)	5 (%7,7)	2 (%11,1)	5 (%2,7)
Halk eğitimi	1 (%0,4)			1 (%0,5)
İnsanlarda hastalığa neden olur mu?				
Evet	273 (%68,3)	59 (%67)	21 (%72,4)	193 (%68,2)
Hayır	11 (%2,8)	4 (%4,5)		7 (%2,5)
Fikrim yok	116 (%29)	25 (%28,4)	8 (%27,6)	83 (%29,3)
Hayvanlardan insanlara bulaşır mı?				
Evet	252 (%63)	61 (%69,3)	23 (%79,3)	168 (%59,4)
Hayır	11 (%2,8)	3 (%3,4)		8 (%2,8)
Fikrim yok	137 (%34,3)	24 (%27,3)	6 (%20,7)	107 (%37,8)
Hayvanlar arasında bulaşır mı?				
Evet	96 (%24)	38 (%43,2)	7 (%24,1)	51 (%18)
Hayır	28 (%7)	4 (%4,5)	6 (%20,7)	18 (%6,4)
Fikrim yok	276 (%69)	46 (%52,3)	16 (%55,2)	214 (%75,6)
İnsanlar arasında bulaşabilir mi?				
Evet	70 (%17,5)	18 (%20,5)	11 (%37,9)	41 (%14,5)
Hayır	90 (%22,5)	22 (%25)	7 (%24,2)	61 (%21,5)
Fikrim yok	240 (%60)	48 (%54,5)	11 (%37,9)	181 (%64)
Hangi hayvanlar bunu bulaştırır?				
Sığır, koyun, keçi	258 (%64,5)	59 (%67)	20 (%69)	179 (%63,3)
Kümes hayvanları	19 (%4,7)	6 (%6,9)	4 (%13,9)	9 (%3,2)
Arı	4 (%1)	1 (%1,1)		3 (%1,1)
Aquatic	20 (%5)	5 (%5,7)	1 (%3,4)	14 (%4,9)
Fikrim yok	124 (%31)	26 (%29,5)	7 (%24,1)	91 (%32,2)
Bulaşma yolları				
Çiğ süt	223 (%55,8)	44 (%50)	22 (%75,9)	157 (%55,5)
Çiğ süt ürünleri	191 (%47,8)	40 (%45,5)	17 (%58,6)	134 (%47,3)
Yoğurt	116 (%29)	34 (%38,6)	11 (%37,9)	71 (%25,1)
Kaşar peyniri	64 (%16)	21 (%23,9)	2 (%6,9)	41 (%14,5)
Hayvan atığı	94 (%23,5)	21 (%23,9)	11 (%37,9)	62 (%21,9)
Doğum materyali	72 (%18)	18 (%20,5)	10 (%34,5)	44 (%15,5)
Az pişmiş et	97 (%24,3)	19 (%21,6)	12 (%41,4)	66 (%23,3)
Laboratuvar	34 (%8,5)	4 (%4,5)	7 (%24,1)	23 (%8,1)
Fikrim yok	113 (%28,3)	27 (%30,7)	4 (%13,8)	82 (%29)
Semptomlar				
Ateş	120 (%30)	21 (%23,9)	18 (%62,1)	81 (%28,6)
Terleme	120 (%30)	32 (%36,4)	7 (%24,1)	59 (%20,8)
Kas/eklem ağrısı	183 (%45,8)	44 (%50)	18 (%62,1)	120 (%42,4)
Sırt ağrısı	84 (%21)	28 (%31,8)	10 (%34,5)	45 (%15,9)
Sarılık	30 (%7,5)	6 (%6,8)	4 (%13,8)	20 (%7,1)
Fikrim yok	178 (%44,5)	34 (%38,6)	9 (%31)	135 (%47,7)

Tablo 3. Devamı				
Gruplar	Tüm katılımcılar	Hayvancılık	Sağlık bakımı çalışanı	Diğerleri
Sütün kaynatılmasıyla bulaşma önenebilir mi?				
Evet	162 (%40,5)	32 (%36,4)	16 (%55,2)	114 (%40,3)
Hayır	27 (%6,8)	9 (%10,2)	2 (%6,9)	16 (%5,7)
Fikrim yok	211 (%52,7)	47 (%53,4)	11 (%37,9)	153 (%51)
Bruselloz tedavi edilebilir mi?				
Evet	276 (%69)	62 (%70,5)	21 (%72,4)	193 (%68,2)
Hayır	4 (%1)	3 (%3,4)		1 (%0,4)
Fikrim yok	120 (%30)	23 (%26,1)	8 (%27,6)	89 (%31,4)
Hayvanlar için aşı var mı?				
Evet	142 (%35,5)	48 (%54,5)	11 (%37,9)	83 (%29,3)
Hayır	7 (%1,8)	2 (%2,3)	1 (%3,4)	4 (%1,4)
Fikrim yok	251 (%62,8)	38 (%43,2)	17 (%58,6)	196 (%69,3)
İnsanlara yönelik bir aşı var mı?				
Evet	82 (%20,5)	25 (%28,4)	6 (%20,7)	51 (%18)
Hayır	19 (%4,8)	2 (%2,3)	4 (%13,8)	13 (%4,6)
Fikrim yok	299 (%74,8)	61 (%69,3)	19 (%65,5)	219 (%77,4)

Tablo 4. Hayvancılık anketi soruları	
	Hayvancılık
n (%)	88 (%22)
Sahip olunan hayvanlar	
Sığır	51 (%58)
Koyun	40 (%45,5)
Diğerleri	7 (%7,8)
Koruyucu ekipman kullanımı	
Gözlük	7 (%8)
Eldiven	67 (%76,1)
Maske	27 (%30,7)
Bot	34 (%38,6)
Önlük	22 (%25)
Önlem gerektirmez	12 (%13,6)
Hayvan atıklarına yaklaşım	
Gömmek	10 (%11,4)
Atıkları uzak bir yere atmak	29 (%33)
Atıkları yakmak	28 (%31,8)
Gübre yapmak	31 (%35,2)
Atıkları çöpe atmak	15 (%17)
Sokak hayvanlarına vermek	6 (%6,8)
Doğumdan sonra gelişen zar için ne yaparsınız?	
Gömmek	32 (%36,4)
Atıkları uzak bir yere atmak	22 (%25)
Atıkları yakmak	3 (%3,4)
Gübre yapmak	1 (%1,1)
Atıkları çöpe atmak	22 (%25)
Sokak hayvanlarına vermek	32 (%36,4)
Hayvan atıklarını nasıl temizliyorsunuz?	
Su	51 (%58)
Kireç	34 (%38,6)
Deterjan	10 (%11,4)

Tablo 4. Devamı	
	Hayvancılık
Kürtaj	55 (%62,5)
Düşük yapan hayvanı sürüden ayırmak	39 (%44,3)
Düşük yapmış bir hayvanın sütünü/etini tüketmek	35 (%39,8)
Düşük yapmış hayvanın sütünün buzağıya verilmesi	33 (%37,5)
Hasta bir hayvanı ne yaparsınız?	
Kendim tedavi ederim	15 (%17)
Veterineri ararım	78 (%88,6)
Eti için keserim	1 (%1,1)
Hiç bir şey	2 (%2,3)
Bruselloza karşı aşı olmak	60 (%68,2)
Bruselloz aşısını yaptırmama nedeniniz nedir?	
Aşının bulunamaması	8 (%28,5)
Aşının yan etkileri	7 (%25)
Aşının işe yaramaması	4 (%14,3)
Pahalı olması	9 (%32,2)

Katılımcıların verdikleri yanıtlar puanlandıktan sonra sağlık çalışanlarının ortalama puanının 17 üzerinden $8,66 \pm 0,9$, hayvancılıkla uğraşanların $7,16 \pm 0,4$, diğer grubun ise $6,26 \pm 0,2$ olduğu belirlendi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada sağlık çalışanlarının (medyan 9) diğer gruplara (medyan 6) göre daha yüksek puanlar elde ettiği görüldü ($p=0,012$).

Eğitim durumunun anket puanlarına etkisi incelendiğinde, üniversite mezunlarının (medyan 8), lise mezunlarına (medyan 7) ve ortaokul mezunlarına (medyan 4) göre daha yüksek puanlar aldıkları ($p=0,020$, $p=0,000$), bunun da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı gösterdiği görüldü.

Brusellozla ilgili bilgi kaynağının anket puanlarına etkisi incelendiğinde, akrabasında bruselloz bulunan bireylerin (medyan 9), kendisi hastalığı geçirenlerin (medyan 11), internet ve televizyon gibi medya kaynaklarından bilgi alanların (medyan 9) ve seminerlere katılanların (medyan 10), hastalığı ailesinden öğrenenlere (medyan 6) göre daha yüksek puan alma eğiliminde olduğu görüldü ($p=0,009$, $p=0,000$, $p=0,040$, $p=0,003$). Ayrıca yakınları brusellozdan etkilenen kişiler (medyan 9), kendisi de hastalığı geçirenler (medyan 11) ve seminerlere katılanlar (medyan 10), hastalığı kamuoyundan öğrenenlere (medyan 7) göre daha yüksek puanlar elde etti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,000$ ve $p=0,001$).

TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olan bruselloz ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hull ve Schumaker¹⁰ tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada, Türkiye'de insanda bruselloz görülme sıklığı 1.000.000'de 49,5 olarak belirlenmiş olup, bu oran dünya ortalamasının üzerindedir. Sağlık Bakanlığı 2017 yılı verilerine göre Ağrı'da bruselloz görülme sıklığı 100.000'de 19'dur¹¹. Çalışmamızın amacı bruselloz hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek ve korunma için gerekli faaliyetlerin yapılmasına zemin hazırlamaktır.

Alkan ve ark.¹² tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan bireylerin %95,6'sının bruselloz hastalığını duyduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Avcı ve ark.¹³ 2017 yılındaki çalışmasında da Van ilindeki bir köy yerleşiminde yaşayanlarda bu oranın %98,5 olduğu rapor edilmiştir. Özen ve ark.¹⁴ 2020 yılında hastane çalışanlarının %79,6'sının bruselloz hastalığını duyduğunu tespit etmişlerdir. Buna karşılık Akkuş ve ark.¹⁵ 2011 yılındaki çalışmasında hayvancılıkla uğraşan bireylerde %66 gibi daha düşük bir oran rapor edilirken, Babaoğlu ve ark.¹⁶ 2017 yılındaki çalışmasında yarı kentsel alanlarda yaşayanlarda bu oranın %65,2 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada veteriner hekimler, ziraat mühendisleri ve çiftçiler gibi yüksek riskli meslek gruplarında bruselloza ilişkin farkındalık oranının anlamlı derecede yüksek olduğu dikkat çekmektedir ($p=0,010$). Ayrıca eğitim düzeyi arttıkça bruselloz farkındalığı da artmaktadır ($p=0,010$)¹⁶. Çalışmamızda hayvancılık çalışanlarında bruselloz farkındalığı oranı %90,9, sağlık çalışanlarında %93,1, genel olarak ise %86,3 olarak belirlendi. Anket puanlaması sonucunda en yüksek puanı sağlık çalışanları alırken, onu hayvancılıkla uğraşanlar izledi. Sonuçlar konu hakkında eğitim alanların ve risk grubunda olanların daha bilinçli olduğu şeklinde yorumlandı.

Bruselloz ile ilgili bilgi kaynaklarını incelerken Alkan ve ark.¹² %62,4'ünün akrabalarından, komşulardan veya ailelerden gelen bilgilere dayandığını buldu. Avcı ve ark.¹³ %36,4'ünün sağlık çalışanlarından, %24,2'sinin komşularından, %19,7'sinin aile üyelerinden veya arkadaşlarından bilgi aldığını bildirmişlerdir.

Özen ve ark.¹⁴ %30,8'inin arkadaşlarından, akrabalarından ve komşularından, %20,93'ünün ise televizyon, radyo ve gazetelerden bilgi aldığını rapor etmişlerdir. Babaoğlu ve ark.¹⁶ çalışmasında hastalıkla ilgili bilgilerin %45,6'sının akraba veya komşuya dayandığı görülmüştür. Araştırmamızda katılımcıların %46'sı kamuya açık olarak, %23,4'ü hastalığı olan bir akrabası aracılığıyla, %10,9'u seminerler yoluyla, %7,9'u aile içinden ve %4,6'sı internet veya televizyon aracılığıyla çeşitli kanallardan bilgiye ulaşmışlardır. Sağlık çalışanları öncelikli olarak seminerlerden öğrenirken, hayvancılıkla uğraşan bireyler hastalıkla ilgili kendi deneyimlerini belirtmişlerdir. Anket puanlaması açısından hastalığı yaşamış kişilerden bilgi almak, seminerler aracılığıyla bilgi edinmek, internet veya televizyon aracılığıyla bilgiye ulaşmak, kamu kaynaklarından veya aile içinden öğrenmeye göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Kamuoyunun bilinçlendirilmesi ve yanlış bilgilendirmeyle mücadele için internet, televizyon gibi medya platformlarından faydalanılması ve bilinçlendirme etkinliklerinin düzenlenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Brucella'nın ana konakçıları sığır, koyun, keçi ve domuz gibi hayvanlardır ve insanlar tesadüfi konakçılarıdır. Hayvanlar arasında bulaşma meydana gelir, ancak insanlar arasında bulaşma nadirdir¹. 2022 yılı verilerine göre Türkiye'nin çayır-mera alanına sahip dördüncü büyük ili olan Ağrı İli, büyükbaş hayvan varlığında 14'üncü, küçükbaş hayvan varlığında ise 11'inci sırada yer almaktadır¹⁷. Zoonotik bulaş konusunda farkındalık açısından Akkuş ve ark.¹⁵ %49,5 oran bildirirken, Babaoğlu ve ark.¹⁶ %29,4 oranını bildirmişlerdir^[15,16]. Ayrıca Babaoğlu ve ark. hayvandan hayvana bulaşma oranının %19,1 olduğunu belirtirken, Akkuş ve ark. olguların %36,1'inin kişiden kişiye bulaştığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda zoonotik bulaş konusunda bilinçlenme oranı %63, hayvanlar arası bulaşmada %24, insandan insana bulaşmada ise %17,5 olarak belirlendi. Özellikle hayvancılıkla uğraşan bireylerde zoonotik kontaminasyon farkındalığının daha yüksek olduğu görüldü.

Zhang ve ark.¹⁸ yaptığı bir meta-analizde endemik ülkelerde ana bulaşma yolunun pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri olduğu, gelişmiş ülkelerde ise daha çok temas ve soluma yoluyla bulaştığı gösterilmiştir. Özen ve ark.¹⁴ yaptığı çalışmada hastalığın bulaşma şekli şu şekilde tespit edilmiştir: %49 kaynatılmamış süt tüketimi, %20 kırmızı et veya sakatat ürünlerinin çiğ veya az pişmiş tüketimi, %18 koyun, keçi ve inek gibi hayvanlarla doğrudan temas, %12'si ise yoğurt yoluyla. Ayrıca çalışma, çiğ veya az pişmiş kırmızı etten kaynaklanan kontaminasyon riskine ilişkin farkındalığın eğitim düzeyi arttıkça arttığını buldu ($p=0,036$). Aynı araştırmada katılımcılara hastalığın kaynatılmamış süt tüketilmesiyle bulaşıp bulaşmayacağı sorulduğunda, ilkökul ve altı eğitime sahip olanların yüzde 35,7'si, ortaokul eğitimi olanların yüzde 25'i, lise ve üzeri eğitime sahip olanların ise yüzde 47,2'si kontaminasyon bildirdi ($p=0,038$). Akkuş ve ark.¹⁵ yaptığı bir

çalışmada bulaşmaların %32'sinin hayvan doğumu sırasında çiğ süt ve süt ürünleriyle temas yoluyla gerçekleştiği, %44,3'ünün ise çiğ süt ve süt ürünleri tüketiminden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda hastalığın bulaşma yolları şu şekilde tespit edilmiştir: çiğ süt tüketimi (%55,8), çiğ süttten üretilen ürünlerin tüketimi (%47,8), çiğ veya az pişmiş et tüketimi (%24,3), hayvan doğum materyali ile temas (%18), hayvan dışkılarıyla doğrudan temas (%23,5) ve laboratuvar maruziyeti (%8,5). Kaşar peynirinden bulaşabileceğine inananların oranı %16 iken, yoğurttan bulaşabileceğinden endişe duyanların oranı ise %29 idi. Ayrıca hayvancılıkla uğraşan bireylerin yoğurt ve kaşar peyniri tüketerek enfeksiyon kapabileceklerine inanma olasılıklarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Sağlık çalışanları laboratuvar kontaminasyonu konusunda daha yüksek farkındalık gösterdi. Yoğurt ve kaşar peyniri üretim aşamalarında etkenin patojenitesinin azaldığını, dolayısıyla kontaminasyon riskinin azaldığını vurgulamak önemlidir¹⁹. Bruselloz farkındalığına yönelik anket puanları değerlendirildiğinde üniversite mezunlarının lise ve ortaokul eğitilmiş bireylere göre daha yüksek düzeyde farkındalık sergiledikleri dikkat çekti.

Bruselloz için hayvan aşuları bulunmaktadır; ancak şu anda insanlarda kullanıma uygun bir aşı mevcut değildir²⁰. Özen ve ark.¹⁴ çalışmasında hayvan aşularına ilişkin farkındalık %5,8 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %35,5'inin hayvan aşularından haberdar olduğunu, sadece %4,8'inin ise insanlara yönelik bir aşının bulunmadığını bildiğini tespit ettik. Özellikle hayvancılıkla uğraşan bireylerin hayvan aşuları konusunda diğer gruplara göre daha yüksek farkındalık sergiledikleri görüldü. Bu bulgu, hayvancılıkla uğraşanların zoonotik bulaşın önlenmesinde aşılamanın önemi konusunda bilgilendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu gruba koruyucu önlemler konusunda eğiterek zoonotik hastalıkların bulaşma riskini potansiyel olarak azaltabiliriz.

İnsanlarda brusellozun kontrolü için, hayvanlarda brusellozun kontrol altına alınması, süt ve süt ürünlerinin tüketimden önce pastörizasyonunun sağlanması ve laboratuvar kaynaklı kontaminasyonun önlenmesi dahil olmak üzere çeşitli önlemler gerekmektedir²¹. Hayvan brusellozunda ekonomik kaygılar ve taşımanın engellenememesi nedeniyle tedavi önerilmemektedir. Bunun yerine, hayvan brusellozunu yönetmenin ana odağı önlemdir. Temel önleme yöntemleri arasında eldiven, gözlük ve önlük gibi koruyucu ekipmanların kullanılması, iyi hijyen uygulamalarının sürdürülmesi, enfekte hayvanların sürüden izole edilmesi ve aşılama programlarının uygulanması yer almaktadır²². Doğum yapan hayvanların ve temas ettikleri yemlerin tüm atıkları derine gömülmeli, üzerine yanmamış kireç dökülerek veya yakılarak imha edilmelidir. Bu nedenle bruselloz tanısı alan hayvanların satılmaması gerekmektedir. Ayrıca sürüye yeni katılan hayvanlara bruselloz testi yapılmalı ve gerekiyorsa aşılmalıdır²³. Özen ve ark.¹⁴

çalışmasında katılımcıların %58,3'ü temas önlemleri aldığını bildirmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %76,1'i tedbir olarak eldiven kullanılması gerektiğini düşünürken, %38,6'sı bot kullanılması gerektiğini düşünüyordu. Sadece %13,6'sı temas öncesi önlemlerin gereksiz olduğuna inandığını ifade etti.

Alkan ve ark.¹² çalışmasında katılımcıların %55,8'i hayvan atıklarını gömdüklerini belirtirken, Babaoğlu ve ark.¹⁶ çalışmasında bu oran %69,3'tür. Babaoğlu ve ark.¹⁶ araştırmasında katılımcıların %15,9'u hayvan atıklarını çöpe attığını bildirdi. Ayrıca aynı çalışmada küretaj oranı %40,7 idi. Mevcut çalışmada küretaj oranı %62,5 olarak bulunmuştur. Katılımcıların bildirdiği atık yönetimi uygulamaları arasında atıkların gübreye dönüştürülmesi (%35,2), atıkların uzak bir yere atılması (%33), atıkların yakılması (%31,8), atıkların atılması (%17) ve atıkların gömülmesi (%11,4) yer almaktadır. Ayrıca katılımcıların %58'i atıkların suyla arıtıldığını, %38,6'sı ise kireçleme yöntemini kullandığını bildirdi. Bu bulgular, özellikle doğum oranlarının yüksek olduğu ortamlarda atık yönetimi konusundaki farkındalığın yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. *Brucella* ile enfekte hayvan atıklarına yönelik gömme, kireç dökme ve yakmanın ötesinde atık yönetimi yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Alkan ve ark.¹² katılımcıların %40,9'unun enfekte hayvanları kesip yemeyi tercih ettiğini belirtirken, Avcı ve ark.¹³ bu oranı %77,2 olarak buldu. Ayrıca aynı çalışmada veteriner enfeksiyon oranının %7,6 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %44,3'ünün enfekte hayvanları sürüden ayırdığı, %39,8'inin enfekte hayvanların etini veya sütünü tükettiği, %37,5'inin de enfekte hayvanların sütünü buzağılara verdiği belirlendi. Sadece %1,1'i enfekte hayvanları kesmeyi ve yemeyi tercih etti. Hayvanların veterinerlere götürülme oranı ise %88 olarak belirlendi. Bu bulgular, hayvanlarda bruselloza karşı mücadelede izolasyonun vurgulanmasının ve enfekte hayvanların ve bunların ürünlerinin tüketiminden kaçınılmasının önemini göstermektedir. Doğru yaklaşımların, bildirimlerin uygulanması ve mevcut duruma ilişkin farkındalığın artırılması için veteriner hekimlerle iş birliği yapılması büyük önem taşımaktadır.

Alkan ve ark.¹² hayvanlarda aşılama oranının %59,7 olduğunu belirtirken, Avcı ve ark.¹³ %20 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda hayvan aşılama oranı %68,2 olarak bulunmuştur. Aşı yaptırmayan katılımcıların yüzde 32,2'si aşının maliyetini, yüzde 28,5'i aşı bulmanın zorluğunu, yüzde 25'i aşının yan etkileri konusunda endişelerini, yüzde 14,3'ü ise aşının etkisiz olduğunu belirtti. Hastalığın endemik durumunun devam etmesi aşılama oranlarının yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Aşılama konusunda gerekli bilgilerin sağlanması ve aşının yaygınlaştırılmasının teşvik edilmesi, aynı zamanda aşılama uygun maliyetli ve erişilebilir olmasının sağlanması da büyük önem taşımaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, hastaları gruplandırırken katılımcı sayısının azalması nedeniyle parametrik analizlerin yapılamamasıdır. Gelecekte daha homojen katılımcı grupları ve daha büyük popülasyonlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bruselloz farkındalığını ölçecek standart bir ölçeğin bulunmaması, anket formumuzu literatür taramasından elde edilen verilere dayanarak oluşturmamıza yol açtı. Ek olarak, zaman ve maddi kısıtlılık gibi faktörler de saha çalışması yapmamızı engelledi ve çalışmamızı polikliniğe başvuran katılımcılarla sınırlandırdık. Sonuç olarak seroprevalans konusunda bilgi sağlayamadık.

SONUÇ

Tek Sağlık çerçevesinde insan, hayvan ve çevre sağlığının entegrasyonu esastır. Hayvanlarda brusellozu önlemek için gerekli aşılamaya, hijyen koşullarına, izolasyon önlemlerine, atık kontrolüne ve enfekte hayvanların eksiksiz raporlanmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca süt ve süt ürünlerinde pastörizasyonun bulaşmayı önlemek açısından öneminin vurgulanması gerekmektedir. Bruselloza bağlı iş gücü ve ekonomik kayıpların azaltılması için hastalık hakkında farkındalığın artırılması çok önemlidir. Bu, seminerler, internet ve televizyon gibi çeşitli platformlar aracılığıyla sunulan eğitim girişimleriyle başarılabilir. Yanlış tutum ve davranışların sosyal öğrenme yoluyla yayılmasının önlenmesi ve kamuoyunun doğru bilgilendirilmesi zorunludur.

TEŞEKKÜR

Veri toplama aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Kağan Şevik'e şükranlarımızı sunarız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra yürütüldü (karar no: E-95531838-050.99-83962, tarih: 06.10.2023).

Hasta Onayı: Araştırmaya gönüllü olan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.E., M.K.T., Konsept: E.E., Dizayn: E.E., M.K.T., Veri Toplama veya İşleme: E.E., M.K.T., Analiz veya Yorumlama: E.E., Literatür: E.E., M.K.T., Yazan: E.E., M.K.T.

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

- Wyatt HV. Lessons from the history of brucellosis. *Rev Sci Tech.* 2013;32:17-25.
- Murray PR, Rosenthal K, Pfaller MA. *Medical Microbiology* 9th ed Amsterdam: Elsevier Inc. 2021;293-306.
- Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboia AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16:e0010404.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-9.
- Bruselloz İstatistik Verileri [Internet]. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325-36.
- Gül HC, Erdem H. Brucellosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2020:2753-8.
- Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4:e317.
- Tuon FF, Cerchiari N, Cequinel JC, Droppa EEH, Moreira SDR, Costa TP, et al. Brucellosis Workgroup. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:458-64.
- Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infect Ecol Epidemiol.* 2018;8:1500846.
- https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Istatistikler/Web_Bruselloz_haritasi.pdf
- Alkan S, Dindar Demiray EK, Siddikoğlu, D, Öntürk Akyüz H. Kırsal Kesimde Yaşayan Kişilerin Brusella İnfeksiyonu Bulaş Yolları Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri.* 2022;8:98-113.
- Kuşaslan Avcı D, Sahin HA, Güvendi G, Çakmak Z. Determination of Information, Behavior and Attitudes on Brucellosis of Dairy Farmers in a village in Van. *Van Med J.* 2017;24:78-84.
- Özen M, Yılmaz A, Beyoğlu R, Seyit M, Oskay A. Bir üniversite hastanesi personelinin Brusella hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Medical Journal.* 2020;13:621-27.
- Akkuş Y, Karatay G, Gülmez Sağlam A. Hayvancılıkla uğraşan bireylerin bruselloza ilişkin bilgi ve uygulamaları. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi.* 2011;1:16-20.
- <https://agri.tarimorman.gov.tr/Belgeler/2022%20Y%C4%B1%C4%B1%20Faaliyet%20Raporu.pdf>
- Zhang N, Zhou H, Huang D-S, Guan P. Brucellosis awareness and knowledge in communities worldwide: A systematic review and meta-analysis of 79 observational studies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13:e0007366.
- Taşkın Kafa AH, Sümer Z. Investigation of Brucella spp in milk and dairy products and lifespan of Brucella melitensis and Brucella abortus in kefir. *CMJ.* 2020;42:145-51.
- Çakır Ş, Yıldırım M. Türkiye'de Küçük Ruminantlarda Brusellozun Kontrol ve Eradikasyon Stratejileri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2018;11:98-104.
- Pérez-Sancho M, García-Seco T, Domínguez L, Álvarez J. Control of Animal Brucellosis-The Most Effective Tool to Prevent Human Brucellosis. *Updates on Brucellosis.* InTech. 2015.
- <https://www.cdc.gov/brucellosis/prevention/index.html>
- Dadar M, Tiwari R, Sharun K, Dhama K. Importance of brucellosis control programs of livestock on the improvement of one health. *Vet Q.* 2021;41:137-51.



Post-Enfeksiyöz Glomerülo nefrit Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Post-Infectious Glomerulonephritis: Single Center Experience

© Gözde ATASEVER YILDIRIM¹, © Sevgin TANER²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Post-enfeksiyöz glomerülo nefrit (PIGN), sıklıkla A grubu beta hemolitik streptokokların nefritojenik suşları ile enfeksiyonlardan sonra gelişen akut bir glomerülo nefrittir. Hastalar asemptomatik mikroskopik hematüri ve nefrotik olmayan proteinüri gibi hafif bulgularla başvurabilecekleri gibi makroskopik hematüri, nefrotik düzeyde proteinüri, ödem, hipertansiyon ve akut böbrek hasarı gibi ciddi bulgularla da başvurabilirler. Bu yazıda altı ay gibi kısa bir sürede çocuk nefroloji kliniğine başvuran ve PIGN tanısıyla takip edilen hastaların laboratuvar ve klinik bulgularını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde PIGN tanısıyla altı aylık dönemde (Ekim 2022 ile Mart 2023 tarihleri arasında) takip edilen 30 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Akut nefritik sendrom, enfeksiyon sonrası glomerülo nefrit ile takip edilen 22 hasta (%73,3) ile en sık görülen klinik tabloydu. Hastaların 4'ü (%13,3) nefrotik sendrom, 2'si (%6,7) hızlı ilerleyen glomerülo nefrit ve 2'si (%6,7) hipertansif ensefalopati ile başvurdu. İki hızlı ilerleyen glomerülo nefrit ile başvuran ve kompleman 3 düzeyi 8 haftadan fazla düşük kalan bir hasta olmak üzere 3 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Bu hastaların patolojik tanısı diffüz proliferatif glomerülo nefrit olarak bildirildi.

Sonuç: PIGN genellikle benign nefrit şeklinde ortaya çıksa da tanısı geciken ve uygun şekilde tedavi edilmeyen hastaların kötü klinik tabloyla başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Glomerülo nefrit, post-streptokoksik glomerülo nefrit, çocuk, nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom

ABSTRACT

Aim: Post-infectious glomerulonephritis (PIGN) is an acute glomerulonephritis, often develops after infections with nephritogenic strains of group A beta hemolytic streptococcus. Patients may present with mild findings such as asymptomatic microscopic hematuria and non-nephrotic proteinuria or they may present with severe findings such as macroscopic hematuria, nephrotic range proteinuria, edema, hypertension, and acute kidney injury. In this paper, we aimed to present the laboratory and clinical findings of patients who applied to pediatric nephrology clinic in a short period of six months and were followed up with the diagnosis of PIGN.

Materials and Methods: The medical records of 30 patients who were followed up in Adana City Training and Research Hospital with the diagnosis of PIGN in a six-month period (between October 2022 and March 2023) were evaluated retrospectively. The clinical, laboratory and treatment data of the patients were recorded.

Results: Acute nephritic syndrome was the most common clinical presentation with 22 patients (73.3%) followed up with PIGN. Four (13.3%) of the patients presented with nephrotic syndrome, two (6.7%) with rapidly progressive glomerulonephritis, and two (6.7%) with hypertensive encephalopathy. Kidney biopsy was performed in 3 patients, two of whom presented with rapidly progressive glomerulonephritis and one whose complement 3 level remained low beyond 8 weeks. The pathological diagnosis of these patients was reported as diffuse proliferative glomerulonephritis.

Conclusion: Although PIGN usually occurs as a benign nephritis, it should be kept in mind that patients whose diagnosis is delayed and not treated appropriately may present with poor clinical

Keywords: Glomerulonephritis, post-streptococcus glomerulonephritis, children, nephrotic syndrome, acute nephritic syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgin TANER, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Adana, Türkiye

Tel.: +90 505 312 07 78 **E-posta:** sevgintaner@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1578-789X

Geliş tarihi/Received: 07.03.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.06.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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

Post-enfeksiyöz glomerülonefrit (PIGN), ekstrarenal bir enfeksiyona karşı konakçı yanıtının bir sonucu olarak ortaya çıkan immün aracılı glomerüler bir hasardır¹. Post-enfeksiyöz glomerülonefritte glomerüler hasarın en belirgin mekanizması, nefritojenik streptokok antijenlerine karşı otoimmün bir yanıtın gelişmesidir.

Otoimmün yanıtın gelişimi, immün kompleks oluşumuna ve alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna yol açarak glomerüler enflamasyona ve hasara neden olur².

PIGN viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardan sonra görülebilmektedir³. A grubu beta hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonları, akut nefritin en sık görülen nedenidir. Yılda tahmin edilen 470,000 yeni post-streptokokal glomerülonefrit (PSGN) olgusunun %97'si sosyoekonomik durumu kötü olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır^{4,5}.

Hastalarda genellikle daha önce GAS'a bağlı deri veya boğaz enfeksiyonu öyküsü görülür⁶. GAS farenjitinden sonra 1-3 haftalık, GAS deri enfeksiyonundan sonra ise 3-6 haftalık bir latent dönem vardır. Klinik tablo asemptomatik mikroskopik hematüriden akut böbrek hasarına kadar geniş bir yelpazede değişmektedir².

Hastaların yaklaşık üçte ikisinde su ve sodyum tutulumuna bağlı olarak yaygın ödem ve hipervolemi görülür. Şiddetli olgularda aşırı sıvı yüklenmesi akciğer ödemine yol açarak solunum sıkıntısına neden olabilir. Hastaların yaklaşık %30-50'sinde makroskopik hematüri ve %50-90'ında hipertansiyon mevcuttur. Hipertansif ensefalopati nadir fakat ciddi bir komplikasyondur^{7,8}. Akut böbrek hasarı olguların yaklaşık %20'sinde gelişir ancak nadiren diyaliz gerektirir⁹. Hastalığın seyri ilk iki haftasında kompleman 3 (C3) düzeyi düşük olup hastaların yaklaşık %90'ında kompleman 4 (C4) düzeyi genel olarak normaldir. Ancak bazı hastalarda C4 ve kompleman 2 (C2) düzeyleri düşük olabilir, bu da hem klasik hem de alternatif yolların aktivasyonunu göstermektedir. C3 düzeyi hastalığın başlangıcından sonraki 4-8 hafta içinde normale döner^{2,10}.

Daha önceden GAS enfeksiyonu öyküsünün varlığı PSGN tanısı için önemlidir. Akut enfeksiyon sırasında boğaz kültürü veya hızlı antijen testi GAS enfeksiyonunu gösterse de, nefritik semptomlar başladığında hastaların yalnızca %20-25'inde boğaz kültürü pozitif çıkar. İmpetigo tanısı yara kültürü alınmadan klinik bulgularla konulduğu için PSGN tanısı için kültür sonucuna gerek yoktur. Kültür sonucunun pozitif olmaması durumunda anti-streptolisin O (ASO) ve anti-DNase B kullanılabilir. ASO, üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben 2-4 hafta artar, 3-5 hafta sonra zirveye ulaşır ve birkaç ay boyunca yüksek kalır; DNase B enfeksiyondan 2 hafta sonra artar ve 6-8 haftada zirveye ulaşır^{5,11}. Bu nedenle zamanla ASO titresindeki artış tanısaldır. Yüksek DNase B düzeyleri

üst solunum yolu enfeksiyonlarında da görülebmesine rağmen ASO'dan farklı olarak piyodermal enfeksiyonlarda da artmaktadır¹¹. Bu yazıda altı ay gibi kısa bir süre içerisinde Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji kliniğine başvuran ve PIGN tanısıyla takip edilen hastaların laboratuvar ve klinik bulgularını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 149. Etik Kurul Toplantısı'nda Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024). PIGN tanısıyla takip edilen 30 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi verileri kaydedildi. Çalışmaya çocuk nefrolojisi polikliniğine altı aylık sürede (Ekim 2022 ile Mart 2023 tarihleri arasında) başvuran ve minimum 3 ay takip süresi olan hastalar dahil edildi. Hematüriye eşlik eden proteinüri, 2 ay içinde düzelen düşük C3, önceki enfeksiyon öyküsü veya streptokok enfeksiyonu kanıtı (ASO, anti-DNase B yükselmesi ve/veya boğaz kültürü pozitifliği) varlığında PIGN tanısı konuldu. ASO >200 IU/mL ve anti-DNase B >200 U/mL sırasıyla yüksek ASO ve anti-DNase B düzeyleri olarak tanımlandı. C3<0.79 g/L olması düşük C3 düzeyi olarak tanımlandı. Nefrotik olmayan proteinüri, spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.2-2 mg kreatinin olması olarak tanımlandı ve nefrotik aralıkta proteinüri, spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 mg kreatinin olması olarak tanımlandı. Serum kreatininin yaşa göre normal sınırların üzerinde olması azotemi olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli veriler, parametrik koşullar altında ortalama \pm SD ve parametrik olmayan koşullar altında ortanca aracılığıyla tanımlandı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 20'si erkek, 10'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 6,8 \pm 1,8 yıldır. Kadın ve erkek hastaların ortalama yaşları istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Hastaların tamamında, 25 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, 4 hastada deri enfeksiyonu (scabies) ve 1 hastada akut gastroenterit dahil olmak üzere tıbbi bir enfeksiyon öyküsü vardı (Tablo 1). Akut nefritik sendrom 22 hasta (%73,3) ile en sık görülen klinik tabloydu. Hastaların 4'ü (%13,3) nefrotik sendrom, 2'si (%6,7) hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve 2'si (%6,7) hipertansif ensefalopati ile başvurdu (Tablo 2). Hipertansif ensefalopati tanısıyla başvuran hastalar ülkemizde yaşanan deprem felaketi

nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuruları geciken hastaları. Makroskopik hematüri öyküsü vardı.

Hastaların 25'inde en sık görülen semptom makroskopik hematüri idi. Başvuru anında 19 hastada ödem, 14 hastada hipertansiyon, altı hastada oligüri, iki hastada solunum sıkıntısı ve iki hastada konvülsiyon mevcuttu (Tablo 2). Hastalardan 21'i hastaneye kaldırılırken, dokuzu ayakta tedavi edildi. Hastaların ortalama kalış süresi $8,1\pm 3,6$ gündü. Hipervolemi tedavisinde sıvı-sodyum kısıtlaması ve loop diüretikleri (furosemid) kullanıldı. Yedi (%23,3) hastaya antihipertansif tedavi olarak amlodipin eklendi.

Hastaların tanı anındaki medyan üre ve kreatinin düzeyleri sırasıyla 38 mg/dL ve 0,52 mg/dL idi. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. İki kresentik glomerülonefrit (RPGN)'li ve biri 8 haftadan uzun süredir devam eden hipokomplementemili olmak üzere üç

	n (%)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	25 (83,3)
Deri enfeksiyonu	4 (13,3)
Gastroenterit	1 (3,33)
PSGN: Post-streptococcal glomerulonephritis	

Klinik tablo	n (%)
Akut nefritik sendrom	22 (73,3)
Nefrotik sendrom	4 (13,3)
Hızla ilerleyen glomerülonefrit	2 (6,7)
Hipertansif ensefalopati	2 (6,7)
Klinik ve laboratuvar özellikler	
	n (%)
Makroskopik hematüri	24 (83,3)
Ödem	19 (63,3)
Hipertansiyon	14 (46,7)
Oligüri	7 (23,3)
Solunum sıkıntısı	2 (6,7)
Konvülsiyon	2 (6,7)
Azotemi	7 (23,3)
Proteinüri	28 (93,4)
Nefrotik ranj	17 (56,7)
Nefrotik olmayan ranj	11 (36,7)
Hipoalbuminemi (<3,5 g/L)	18 (60,0)
<2,5 g/L	3 (10,0)
≥2,5 g/L	15 (50,0)
Hipokomplementemi (düşük C3 düzeyi)	30 (100,0)
Yüksek ASO (>200 IU/mL)	25 (83,3)
Yüksek anti-DNAse B (>200 U/mL)	8 (26,7)
ASO: Anti-streptolysin O, C3: Kompleman 3	

hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Bu hastaların patolojik tanısı diffüz proliferatif glomerülonefrit olarak bildirildi. Bu hastalara kortikosteroid immünsüpresif tedavi başlandı. Hastaların C3 düzeyleri ortalama 35 ± 32 günde normale döndü. Makroskopik hematüri ortalama 7 ± 5 günde, mikroskopik hematüri ise ortalama 68 ± 34 günde düzeldi. Çalışmanın sonunda 12 hastada hala mikroskopik hematüri vardı. Hastaların takip verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Akut glomerülonefrit, böbreklerin doğrudan enfekte olmadığı ancak otoimmün enflamasyonun bir sonucu olarak hasar gördüğü, glomerüllerin enflamasyonu ve/veya hücre proliferasyonu ile karakterize edilen patolojik süreci tanımlamaktadır¹¹.

Akut post-streptokoksik glomerülonefrit (APSGN) 4-14 yaş arasında görülür, iki yaş altında ise oldukça nadirdir. Erkek/kadın oranı 2:1 olarak rapor edilmiştir^{11,12}. Hasta popülasyonumuzda literatüre benzer şekilde %67 oranında erkek cinsiyet ağırlıklı olup, hastaların yaş ortalaması 7 idi.

Nefrit sıklıkla deri ve üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkmakla birlikte farklı organ sistemlerini etkileyen enfeksiyonlardan sonra da görülmektedir^{1,3}. Ermenistan'da akut

	Medyan (IQR)
Üre (mg/dL)	38 (22)
Kreatinin (mg/dL)	0,52 (0,20)
Sodyum (mmol/L)	139 (12)
Beyaz kan hücresi ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,3 (4,3)
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	375 (166)
Ortalama \pm SD	
Ürik asit (mg/dL)	$5,3\pm 1,7$
Hemoglobin (g/dL)	$10,8\pm 1,0$
Potasyum (mmol/L)	$4,6\pm 0,5$
Kalsiyum (mg/dL)	$9,0\pm 0,6$
Fosfat (mg/dL)	$4,9\pm 0,7$
Total protein (g/dL)	$6,5\pm 0,7$
Albümin (g/dL)	$3,3\pm 0,6$

Takip verileri	Ortalama \pm SD (gün)
Takip süresi	165 ± 51
Makroskopik hematüri düzelme süresi	7 ± 5
Hipoalbumineminin düzelme süresi	17 ± 9
Hipokomplementemi (C3) düzelme süresi	35 ± 32
Proteinüri düzelme süresi	48 ± 32
Mikroskopik hematüri düzelme süresi	68 ± 34
C3: Kompleman 3	

enfeksiyon sonrası glomerülo nefrit'li 474 hasta üzerinde 5 yıllık bir süre içinde yapılan bir araştırmada hastaların %51'inde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, %23'ünde kızıl öyküsü, %13'ünde impetigo ve %5'inde servikal adenit öyküsü olduğu belirlendi⁵. Atmış ve ark.³ hastaların %84,6'sında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, %15,4'ünde ise gastroenterit bulunduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğunun %83,3'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, %13,3'ünde deri enfeksiyonu öyküsü ve %3,3'ünde akut gastroenterit öyküsü mevcuttu. Hasta popülasyonumuzun büyük çoğunluğunda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olması ve akut gastroenterit sıklığının düşük olmasının çalışmanın yapıldığı dönemin mevsimsel özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

PSGN'nin klinik spektrumu oldukça geniştir. Hastalar klasik olarak hematüri, proteinüri ve aşırı hacim yüklenmesiyle birlikte akut nefritik sendrom ile başvururlar. Ancak nefrotik sendrom (şiddetli proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem) veya özellikle hızlı ilerleyen glomerülo nefrit ile karakterize bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir^{5,11}. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların çoğunluğu (%73,3) akut nefritik sendromla başvurdu.

Hastalığın akut döneminde hipervoleminin komplikasyonu olarak konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödeminin yanı sıra hipertansiyona bağlı ciddi ensefalopati de ortaya çıkabilmektedir¹³. PSGN'li çocuklarda belgelenmiş posterior reversibl ensefalopati sendromuyla birlikte hipertansiyona bağlı nöbetler ortaya çıkabilir. PSGN'li hastaların erken evrelerinde, başvuruda normotansif olan ve ayakta takip edilen çocuklarda dahi, düzenli aralıklarla kan basıncı ölçümüne devam edilmesi özellikle önemlidir⁵. Çalışmamızda hipertansif ensefalopati ve konvülsiyonla başvuran hastaların makroskobik hematüri öyküsü olmasına rağmen ülkemizde yaşanan deprem felaketi nedeniyle hastaneye başvurularının geciktiği görüldü. Bu durum, uygun şekilde takip ve tedavi edilmeyen, tanısı geciken hastaların daha kötü klinik tablolarla başvurabileceğini göstermektedir.

Hastaların başvuru bulgularına bakıldığında makroskobik hematüri %17-93, ödem %59-72, hipertansiyon %64-82 ve oligüri %18-51 sıklıkta bildirilmektedir^{5,7,14-18}. Çalışmamızda makroskobik hematüri, ödem ve oligüri görülme sıklıkları literatürle benzerdi. Hipertansiyon sıklığının %47 ile daha önce bildirilenden daha düşük olmasına rağmen, bu durumun çalışmamızda oligüri sıklığımızın %23 gibi düşük oranda olmasıyla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

PSGN'li hastalar sıklıkla nefrotik olmayan proteinüri ile başvururlar ve nefrotik proteinüri nispeten nadirdir ve %35'e varan sıklıkta rapor edilmiştir. Hatta nefrotik düzeyde proteinüri sıklığının %1 kadar düşük olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur^{5,7,14-18}. Bu çalışmamızda hastalarımızın %56,7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu ve bu oran

literatürdeki oranın oldukça üzerindeydi. Hastaların karantina nedeniyle büyük oranda korundukları viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla COVID-19 pandemisi sonrasında yeniden karşılaşmalarının daha güçlü bir immünolojik uyarıya neden olduğunu düşünsek de bu konuda elimizde yeterli destekleyici kanıt bulunmamaktadır. Ancak hasta sayımızın sınırlı olması bu sonuçları etkileyen faktörlerden biri olabilir. Bu alanda daha fazla hastayı kapsayan çok merkezli ve prospektif immünolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kompleman aktivasyonunun klasik yolak, streptokok yüzeyindeki immüno globulin bağlayıcı proteinler tarafından kısmen bloke edilir ve alternatif kompleman yolu sıklıkla aktive edilir. Bu nedenle kan testlerinde genellikle C3 düşük çıkar ancak hastaların %15-30'unda klasik yolak aktivasyonu ve azalmış C1 ve C4 görülebilir. Ancak anlamlı kompleman aktivasyonuna rağmen %10 olguda normal kompleman düzeyleri de görülebilmektedir¹³.

Bu nedenle PSGN için en yararlı doğrulayıcı test genellikle 6-8 hafta içinde klasik olarak normal seviyelere dönen düşük C3 seviyesidir. C3 düzeylerinin normale dönmesinin daha uzun sürdüğüne dair raporlar olsa da iyileşme 3 ayı aşarsa membranoproliferatif glomerülo nefrit gibi alternatif bir tanı düşünülmelidir. Daha önce tanı almış bir streptokok enfeksiyonunun kanıtı (ASO ve DNase B gibi) PSGN'li hastalarda tanıyı kolaylaştırabilir⁵.

APSGN tanısı konan çoğu çocuğun ilk tanısal böbrek biyopsisine ihtiyacı yoktur. Atipik olgularda veya ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybında biyopsi, kesin tanının konulmasına yardımcı olur ve iyileşme için özel tedavi gerektirebilecek başka bir nedeni ekarte edebilir⁵. Hastalarımızın hepsinde başlangıçta C3 düzeyi düşüktü; ikisi RPGN ile ve biri iki aydan uzun süren ve böbrek biyopsisi gerektiren düşük C3 seviyesi ile başvurdu. Biyopsi sonuçları diffüz proliferatif glomerülo nefrit olarak değerlendirildi.

Ödemli veya hipertansif hastalara ayrıca sodyumdan kısıtlı bir diyet önerilmelidir ve sıvı kısıtlaması gerekebilir. Hipertansiyonun varsayılan nedeni, sodyum ve su tutulmasından kaynaklanan hacim fazlalığı olduğundan, diüretikler veya bir diüretik ile kalsiyum kanal blokleri gibi bir vazodilatörün kombinasyonu sıklıkla yeterlidir. Akut fazda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinden kaçınılmalıdır çünkü bunlar, glomerülo nefritin kendisinden kaynaklanan glomerüler perfüzyondaki herhangi bir azalmayı şiddetlendirebilir⁵. Çalışmamızda hastalarımızın tamamına sıvı ve sodyum kısıtlı diyet uygulandı; hipertansif hastaların tedavisine amlodipin eklendi ve tüm hastalarda kan basıncı kontrol altına alındı.

Çoğu klinik belirti ve semptom birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir, ancak makroskobik hematüri 2 yıla kadar devam

edebilir⁵. Ortalama 165 günlük takip süresinde hastalarımızın makroskopik hematürisi ortalama 7 günde düzeldi. Hastaların %40'ında bu dönemde mikroskopik hematüri devam etti.

Son olarak Atmış ve ark.³ dokuz ayda 13 hastayı, Demircioğlu Kılıç ve ark.¹³ iki yılda 75 hastayı değerlendirdi. Çalışmamızda ise altı ayda 30 hastayı değerlendirdik. Kısa sürede bu kadar çok hastanın değerlendirilmesinde bölgenin tek pediatrik referans merkezi olması etkili oldu. Ayrıca yaşadığımız deprem felaketi hastaların hastane başvurularının gecikmesine ve hastaların daha ciddi kliniklerle gelmesine neden oldu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Hasta sayısının azlığı diğer bir kısıtlılık olsa da bu hastaların 6 ay gibi kısa bir süre içerisinde başvurmuş olmaları bu makaleyi sunma nedenlerimizden biridir.

SONUÇ

PIGN genellikle benign nefrit şeklinde ortaya çıkar ancak uygun tedavi edilmeyen ve tanısı geciken hastaların hipertansif ensefalopati gibi kötü klinik tablolarla başvurabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu çalışmada nefrotik proteinüri gibi ciddi klinik durumların sıklığının daha yüksek olması önceki çalışmalara göre dikkat çekici bir farktır. Bu farkın ve daha güçlü immünolojik uyarının nedenini anlamak için daha fazla hastayı kapsayan çok merkezli ve prospektif immünolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (karar no: E-60116787-020-476142, tarih: 15.01.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

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

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. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Pediatrics and International Child Health*.2017;37:240-47.
2. Niaudet P. Poststreptococcal Glomerulonephritis. 2023.
3. Atmış B, Karabay Bayazıt A, Melek E, Çağlı Ç, Anarat A. Incidence of post-infectious glomerulonephritis: single center results. *Cukurova Med J*. 2018;43:194-98.
4. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:259-69.
5. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-Related Glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:59-72.
6. Blyth CC, Robertson PW, Rosenberg AR. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Pediatr Child Health*. 2007;43:446-50.
7. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abély M, Morville P, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. *Peidatr Nephrol*. 2010;25:275-80.
8. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:165-80.
9. Gunasekaran K, Krishnamurthy S, Mahadevan S, Harish BN, Kumar AP. Clinical Characteristics and Outcome of Post-Infectious Glomerulonephritis in Children in Southern India: A Prospective Study. *Indian J Pediatr*. 2015;82:896-903.
10. Chauvet S, Berthaud R, Devriese M, Mignotet M, Vieira Martins P, Robe-Rybkin T, et al. Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:829-40.
11. VanDeVoorde RG 3rd. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: The Most Common Acute Glomerulonephritis. *Pediatrics in Review*. 2015;36:3-12.
12. Rodriguez-Iturbe B. Postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:46-8.
13. Demircioğlu Kılıç B, Akbalık Kara M, Buyukcelik M, Balat A. Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data. *Pediatr Int*. 2018;60:645-50.
14. Dagan R, Cleper R, Davidovits M, Sinai-Trieman L, Krause I. Post-Infectious Glomerulonephritis in Pediatric Patients over Two Decades: Severity-Associated Features. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:336-40.
15. Ilyas M, Tolaymant A. Changing epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1101-6.
16. Wong W, Lennon DR, Crone S, Neutze JM, Reed PW. Prospective population-based study on the burden of disease from post-streptococcal glomerulonephritis of hospitalised children in New Zealand: epidemiology, clinical features and complications. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:850-5.
17. Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and post-streptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B. *Pathology*. 2006;38:152-6.
18. Sarkissian A, Papazian M, Azatian G, Arikants N, Babloyan A, Leumann E. An epidemic of acute postinfectious glomerulonephritis in Armenia. *Arch Dis Child*. 1997;77:342-4



Spondiloartrit Hastalarında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesinde Fekal Kalprotektinin Yeri: Bir Kesitsel Çalışma

The Role of Faecal Calprotectin in the Evaluation of Disease Activity in Spondyloarthritis Patients: A Cross-sectional Study

✉ Ertan SARSILMAZ¹, ✉ Burcu BARUTÇUOĞLU², ✉ Nalan Gülşen ÜNAL³, ✉ Figen YARGUCU ZİHNİ⁴

¹*İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

²*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

³*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

⁴*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Spondiloartritler (SpA), aksiyal ve periferik eklem tutulumu ve ekstra-artiküler bulgularla seyreden kronik, enflamatuvar bir hastalık grubudur. Hastalık aktivitesinin (HA) değerlendirilmesi tedavi ve izlem açısından önemlidir. Güncel pratikte HA'yı değerlendirmede kullanılan çeşitli klinik ölçekler ve laboratuvar testleri mevcuttur. Ancak bu laboratuvar belirteçlerinin HA'yı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllükleri istenilen seviyede değildir. Kalprotektin, enflamasyon halinde monosit, makrofajlardan salınan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanı ve takibinde sıkça kullanılmaya başlanan bir biyobelirteçdir. SpA'da de ciddi oranda bağırsak enflamasyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada fekal kalprotektinin (FK) HA belirteci olarak SpA'de kullanılabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2019-Şubat 2020 tarihi arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ankilozan spondilit (AS) ve psoriatik artritli (PsA) hastalar dahil edildi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan ya da gastrointestinal semptomları olanlar dahil edilmedi. Demografik veriler, hastalığa ilişkin bilgiler, HA skorları ve laboratuvar tetkikleri hasta kayıtlarından elde olundu. Tüm olgularda FK testi çalışıldı. Ardından FK düzeyleri ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: FK seviyesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilişkiliyken C-reaktif protein düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. HA ölçeklerindense yalnızca ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS)-ESH ile ilişkili bulundu. Non-steroid ve sigara kullananlarda FK düzeyi daha düşük saptandı.

Sonuç: FK seviyesi, ESH ile ilişkili bulunurken C-reaktif protein düzeyleri ile ilişki göstermemiştir. FK, sadece ASDAS-ESH ile ilişkilidir ve non-steroid ilaçlar ve sigara kullananlarda FK düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, biyobelirteç, fekal kalprotektin, enflamatuvar bağırsak hastalığı, spondiloartrit

ABSTRACT

Aim: Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic, inflammatory diseases characterized by involvement of the axial and peripheral joints, as well as extra-articular manifestations. It is important to assess disease activity (DA) for treatment and follow-up. Although there are commonly used scoring systems, they may lack sensitivity and specificity in determining DA. One potential biomarker for DA is calprotectin, a calcium-binding protein released from monocytes and macrophages during inflammation. Faecal calprotectin (fCal) is frequently used in the diagnosis and follow-up of inflammatory bowel diseases. Significant intestinal inflammation has also been shown in active SpA. The aim of this study was to test the utility of fCal as a marker of DA.

Materials and Methods: The study included patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, admitted to our hospital between October 2019 and February 2020. Patients with gastrointestinal symptoms were excluded. Demographic data, DA scores, and laboratory test results were obtained from patient records. The correlation between fCal levels and DA parameters was analysed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 544 548 06 99 **E-posta:** figenyargucu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7479-3582

Geliş tarihi/Received: 29.04.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 11.06.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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: fCal levels were correlated with the erythrocyte sedimentation rate (ESR) but not with C-reactive protein levels. Among the DA scores, only the AS Disease Activity Score (ASDAS)-ESR was found to be correlated. Non-steroid users and cigarette smokers exhibited lower levels of fCal.

Conclusion: fCal levels were found to be associated with ESR but not with C-reactive protein levels. fCal is only correlated with ASDAS-ESR, and lower fCal levels were observed in those using non-steroidal drugs and smokers.

Keywords: Ankylosing spondylitis, biomarker, fecal calprotectin, inflammatory bowel disease, spondyloarthritis

GİRİŞ

Spondilartrit (SpA) tanımı, tümü yeni kemik oluşumu ile karakterize aksiyal ya da periferik eklemleri tutabilen, ortak klinik özellikler ve genetik risk faktörlerine sahip kronik enflamatuvar bir romatolojik hastalık grubunu ifade eder¹. SpA formları olarak kabul edilen hastalıklar arasında ankilozan spondilit (AS), radyografik olmayan aksiyal SpA (nr-axSpA), periferik SpA, psoriatik artrit (PsA), enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit, reaktif artrit (eski adıyla Reiter sendromu) ve çocukluk çağı başlangıçlı SpA yer alır^{2,3}. AS ve İBH birbirinden farklı hastalıklar olmakla birlikte örtüşen patojenik ilişkileri olduğunu destekleyen klinik ve genetik kanıtlar mevcuttur⁴. AS'lilerin %5-10'unda eşlik eden İBH olduğu, hatta gastrointestinal açıdan asemptomatik AS'lilerin %25-50'sinde makroskobik, %50-60'ında ise mikroskobik bağırsak enflamasyonu bulunabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{5,6}. PsA da enflamatuvar bağırsak hastalığını içeren ekstraartiküler belirtilerle ilişkilidir ancak bu belirtiler AS'ye göre daha nadirdir⁷. PsA'ya eşlik eden İBH prevalansı %3.3 olarak bildirilmektedir⁸. Psoriasis ve irritabl bağırsaklı hastalarla kıyaslandığında PsA'lı hastaların duodenum epiteli ve villuslarında daha fazla lenfositik hücre enfiltrasyonu olduğunu gösterilmiştir⁹.

Kalprotektin başlıca nötrofil, monosit ve makrofajlar tarafından enflamasyon sahasında hasara yanıt olarak, kalsiyum bağımlı yolla üretilen proenflamatuvar bir proteindir¹⁰. Kalprotektin kan, mukozal epitel, sinoviyum, dışkı gibi çeşitli dokular ve vücut sıvılarında saptanabilir^{11,12}. İBH olgularında kalprotektin (FK) düzeylerinin, bağırsak lümeninde iltihaplı mukoza boyunca artan nötrofil göçünün doğrudan bir sonucu olarak arttığı gösterilmiştir¹². Dahası İBH'li bireylerde FK seviyeleri, bağırsak iltihabının endoskopik ve histolojik derecesi ile de ilişkili olup hastalığın tanı ve izleminde kullanılmaktadır¹³. Proenflamatuvar özellikleri nedeniyle kalprotektin düzeyleri, romatolojik hastalıklarda da çalışılmıştır¹⁴. Serum kalprotektin düzeylerinin romatoid artrit, PsA ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitlerde relapsı öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir^{14,15}. SpA'lerde ise hem serum hem de FK'nin önemli ölçüde artmış olduğunu ayrıca hastalık aktivitesiyle de ilişkili gösterdiğini destekleyen birçok yayın mevcuttur^{14,16,17}.

Bu çalışmada FK düzeylerinin hastalık aktivitesi belirtici olarak SpA'da kullanılabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Bu hedefle SpA hastalarında FK düzeyleri ölçülmüş ve bu düzeylerin kullanımda olan hastalık aktivitesi ölçekleri ile korelasyonu incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Tek merkezli, kesitsel çalışmamız Ekim 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniklerine başvuran ardışık hastalarda yapıldı. Çalışmamıza, Uluslararası Spondilartrit Değerlendirme Topluluğu kriterlerine göre AS¹⁸ ve Psoriatik Artrit Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri'ne göre PsA¹⁹ tanısını karşılayan, ≥18 yaşında ve katılmak için yazılı onam veren hastalar dâhil edildi. Gastrointestinal semptomları (diyare, karın ağrısı, kanlı-mukuslu dışkılama) olan, kendisinde ya da ailesinde enflamatuvar bağırsak hastalığı olan, malignitesi ya da aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 04.09.2019_19-9T/60, tarih: 04.09.2019). Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır.

Hastalığa İlişkin Özellikler

Ankilozan spondilitli olgularda hastalık aktivitesini değerlendirme araçları olarak Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ) kullanıldı²⁰. Ek olarak enflamatuvar süreçleri BASDAİ'den daha iyi yansıtabildiği düşünülen ve BASDAİ'deki bazı parametrelere (ölçeğin ikinci, üçüncü ve altıncı soruları) C-reaktif protein (CRP) ya da eritrosit sedimantasyon hızı entegre edilerek oluşturulan ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) da kullanıldı^{21,22}. BASDAİ ölçeğine göre BASDAİ<4 olanlar inaktif, BASDAİ≥4 olanlarsa aktif hastalık olarak sınıflandırıldı. ASDAS'a göreyse ASDAS<1.3=inaktif hastalık; 1.3≤ASDAS<2.1=düşük aktivite; 2.1≤ASDAS<3.5=yüksek aktivite; ASDAS≥3.5=çok yüksek aktiviteli hastalık olarak gruplandı²³. Klinik pratikte hastalık aktivitesini ölçmede yaygın olarak kullanılan eritrosit sedimantasyon hızı [eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)], mm/saat ve [C-reaktif protein (CRP, mg/L)] düzeyleri, hasta dosyasından gaita örneğinin alındığı dönemin vizitine ait kayıtlardan elde edildi.

Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFi) ise fonksiyonel kısıtlılığın düzeyini gösteren kronisite skoru olarak

kullanıldı²⁴. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, mevcut tedavi, sigara kullanımı) de yine poliklinik hasta takip dosyalarından elde edildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Fekal Kalprotektin Ölçümü

Katılımcılar gaita örneklerini hastane ziyaretleri sırasında vererek bekletmeden laboratuvara getirmeleri istendi. Gaita örneklerinde FK lateral flow yöntemiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı (CalFast® XT Eurospital Diagnostic, Italy). Ölçüm aralığı 50-1005 mg/kg olup, cut-off değer olarak 70 mg/kg olarak kullanıldı. <70 mg/kg olan değerler negatif, üzerindeki değerler ise pozitif sonuç olarak kabul edildi (istatistiksel değerlendirilme açısından laboratuvar sonuçlarında <50 ve ≥1005 mg/kg olarak verilen sonuçlar sırasıyla 49 ve 1006 mg/kg olarak kaydedilmiştir).

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum değerler tablo halinde sunuldu. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin farklılıklarını karşılaştırmak için, beklenen gözlem sayıları beş ve üzeri olan 2x2 tablolarında Pearson ki-kare testi, beşin altında olduğu durumlarda ise Fisher'in kesin testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, sayısal değişkenler normal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi uygulandı. FK, hastalık aktivitesi skorları ve akut faz reaktanlarının korelasyonu Spearman'ın korelasyon

analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için IBM® SPSS® version 25.0 programı kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 88 (%88) AS ve 12 (%12) PsA tanılı olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastaların %62'si erkekti. Ortalama yaş 44±11,06 (19-67) ve medyan hastalık süresi 9 (10-35) yıl idi. Ekstraartiküler tutulum olarak 13 olguda ön üveit olup 39 hasta aktif sigara içicisiydi. Hastalık özellikleri laboratuvar ve hastalık aktivitesi ölçümlerine ilişkin skorlarının tüm grup ve tanılara göre dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm grupta medyan FK düzeyi 72,5 mg/kg (49-1006) olup pozitifliği (>70mg/kg) %51 idi.

Çalışmaya alınan hastaların 79'u (%79) non-steroid anti enflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanıyorken, 73 (%73) hasta konvansiyonel sentetik temel etkili ilaç (32 hasta sülfasalazin, 32 hasta metotreksat, 9 hasta leflunomid) ve 38 (%38) hasta da anti-tümör nekroz faktör (TNF) ajan kullanmaktaydı. Kortikosteroid kullanımı yalnızca 3 (%3) hastada mevcuttu.

Hastaların aktivite skorlarına göre dağılımına bakıldığında BASDAİ'ye göre hastaların %28'i aktifken, ASDAS-CRP'ye göre %56'sı, ASDAS-ESH'ye göreyse %44'ü yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Hastalık aktivite ölçümlerine göre hastaların dağılımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

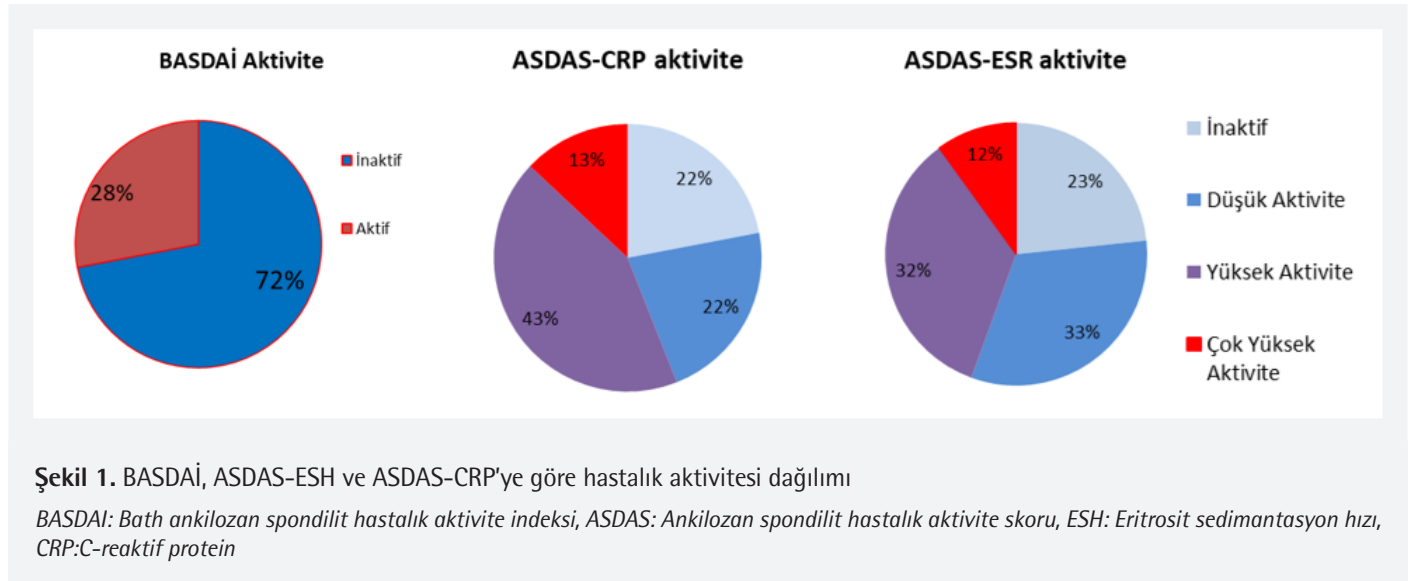
Fekal Kalprotektinin Hastalık Aktivitesi ile Korelasyonu

FK düzeyleri laboratuvar parametrelerinden ESH ile anlamlı korelasyon gösterirken (r=0,289, p=0,003); CRP düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiyordu (p=0,403). Kompozit hastalık aktivite indekslerinden de yalnızca ASDAS-ESH'nin FK düzeyleri ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı (r=0,218, p=0,029).

Tablo 1. Yaş, hastalık süresi, hastalık değerlendirme skorları, akut faz yanıtları ve fekal kalprotektin düzeylerinin tüm gruplarda ve tanı alt tiplerinde dağılımı

	Tüm Grup	AS	PsA
[§] Yaş (yıl)	44 (11,06)	44 (10,84)	44 (13,09)
[*] Hastalık süresi (yıl)	9 (10-35)	8 (0,1-35)	11,5 (1-26)
[*] FK düzeyi (mg/kg)	72,5 (49-1006)	76,5 (49-1006)	49 (49-470)
FK pozitifliği (%)	51	52,2	41,6
[*] BASDAI	2,29 (0-8,9)	2,25 (0-7,2)	2,36 (0-8,9)
BASFI	1,75 (0-8)	1,75 (0-8)	1,61 (0-7,29)
[§] ASDAS-CRP	2,24 (0,96)	2,22 (0,91)	2,40 (1,31)
[§] ASDAS-ESH	2,11 (0,98)	2,07 (0,94)	2,38 (1,25)
[*] CRP (mg/l)	5,06 (0,3-50)	5,78 (0,3-46,30)	4,54 (1,51-50)
[*] ESH (mm/h)	13 (1-91)	13 (1-91)	11,5 (3-89)

§ Ortalama (SD), * ortanca (min-max), BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, FK: Fekal kalprotektin, BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks, ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru, CRP:C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AS: Ankilozan spondilit, PsA: Psoryatik artrit



FK düzeyleri ile BASDAİ ve ASDAS-CRP skorları ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,420$, $p=0,361$). Tüm grupta saptanan FK ve ESH, FK ve ASDAS-ESH ilişkisinin alt gruplarda (AS ve PsA) da devam edip etmediği, alt gruplardaki hasta dağılımı dengesiz olduğu (88AS,12 PsA) özellikle de PsA grubunda sayı yeterli olmadığı için değerlendirilemedi.

Ek olarak, olası karıştırıcı faktör olmaları bakımından, FK düzeylerine ilaçlar ve sigaranın etkisi de gözden geçirildi. NSAİİ kullanan hastalarda FK pozitifliği kullanmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük oranda saptandı (sırasıyla %45,57'e karşın, %71,42; $p=0,035$). Ancak tek başına NSAİİ kullanımı ile FK pozitifliği ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,310$). Diğer tedavi grubundaki ilaçların kullanımı (sulfasalazin, metotreksat, leflunomid, anti-TNF) ile FK test edildiğinde ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aktif sigara kullananlarda fekal kalprotektin pozitifliği kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla %38,46'ya karşın %59,02; $p=0,045$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada spondilozartrit hastalarında FK düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, FK düzeyleri medyan 72,5 mg/kg (49-1006) olup, sonuçların %51'i pozitif olarak bulunmuştur. Literatürde SpA hastalarında FK pozitifliği %38-72 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir^{16,25-27}. Bu durum bekleneceği üzere FK düzeylerini ölçmede kullanılan yöntemlerin, kitlerin ve sınır değerlerinin farklılığından, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye bağlı olarak değişen ırksal özelliklerden ya da hastaların beslenme alışkanlıkları ve intestinal mikrobiyotalarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu bakımdan Ercalik ve ark.²⁸ yaptığı çalışmanın ülkemizde yapılmış olması nedeniyle benzer genetik özelliklere ve hatta

bölge itibarıyla da benzer çevre ve beslenme alışkanlıklarına sahip hasta popülasyonlarında yapıldığı varsayılabilir. Ancak bu çalışmada AS hastalarında FK pozitifliği %11,3 olarak verilmekte olup bizim sonuçlarımıza göre oldukça düşük olduğu görülmektedir. İki çalışmada da hasta yaşı (bizim çalışmamızda $44\pm 11,06$ 'ya karşın diğerinde $43,90\pm 13,42$) ve biyolojik ajan kullanımının da (bizim çalışmamızda %38'e karşın diğer çalışmada %40) benzer olduğu dikkate alınırsa farkın temel nedeninin NSAİİ kullanımı olduğunu öne sürmek mümkün olabilir. Keza çalışmamızda hastaların %79'u NSAİİ kullanırken Ercalik ve ark.²⁸ çalışmasında bu oran %33'tür. SpA tedavisinde ilk önce ve en sık kullanılan ilaç grubu NSAİİ'lerdir. NSAİİ'lerin sağlıklı bireylerde bağırsak permeabilitesi ve enflamasyonunu artırdığı gösterilmiştir³⁰. Ancak NSAİİ ile FK pozitifliği ilişkisine dair sonuçlara^{25-27,31,32}. Düzenli NSAİİ kullanan hastalarda, FK düzeylerinin daha yüksek olduğu²⁶ ve 3 hafta süreyle ilaca ara vermenin de FK düzeylerinde düşmeye neden olduğu bildirilmiştir³¹. Aksine NSAİİ kullanımının FK düzeyine etkilemediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur^{25,27,32}. Biz çalışmamızda NSAİİ kullananlarda FK pozitifliğinin daha sık olduğunu saptadık (FK NSAİİ kullananların %45,6'sında, NSAİİ kullanmayanların %71,4'ünde pozitif, $p=0,035$). Elbette literatürdeki bu farklı sonuçlar, NSAİİ ile eş zamanlı olarak kullanılan diğer ilaçların farklılığından ve dahil edilme/dışlama kriterlerine bağlı olarak hasta kohortlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda NSAİİ kullanımı ile FK düzeylerinin ilişkisini irdelemeye yönelik daha ayrıntılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SpA tedavisinde sık kullanılan bir diğer ilaç grubu da başta TNF alfa önleyiciler olmak üzere biyolojik ajanlardır²⁹. TNF α önleyici tedavilerin kullanımıyla FK düzeylerinin azalabildiğini gösteren bazı çalışmalar^{26,33} olduğu gibi bunun gözlenemediği çalışmalar da mevcuttur^{25,27}.

Biz çalışmamızda TNF α önleyici kullanımıyla FK düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterememiş olsak da hasta sayısı yeterli olmadığından bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir.

Geçmiş literatürde FK düzeyiyle CRP ve/veya ESH arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve bu nedenle de FK'nın hastalık aktivitesi konusunda yardımcı bir laboratuvar parametresi olabileceği öne sürülmüştür^{26,34,35}. Bizim çalışmamızda da FK düzeyleriyle ESH arasında anlamlı korelasyon izlenmiş olup ($r=0,289$, $p=0,003$), FK'nın enflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda ESH'nin aksine CRP ile anlamlı bir ilişki saptayamadık ($p=0,403$). Bu durum, FK'nın belirli enflamatuvar göstergelerle daha güçlü bir ilişki kurabileceğini, ancak tüm biyobelirteçlerle aynı derecede ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Bilindiği gibi her ikisi de enflamasyon göstergesi olduğu halde ESH'den farklı olarak CRP, karaciğer tarafından üretilen bir protein olup yaş, cinsiyet, eritrosit sayısı ve serum protein düzeylerinden etkilenmez³⁶. Dolayısıyla FK düzeyinin CRP ile ilişki göstermezken ESH ile korelasyon ilişkisinde olması, FK düzeyinin hastalık aktivitesinden çok kronik subklinik bağırsak enflamasyonunun sonucunda yükseliyor olmasından da olabilir. CRP'nin akut enflamasyon durumunda daha hızlı yükselmesi ve enflamasyon azaldığında daha hızlı düşüşe geçiyor olması da bu durumu destekleyici bir özelliktir.

FK ile kompozit hastalık aktivite ölçekleriyle korelasyonunu inceleyen araştırmaların sonuçları da akut faz yanıtlarına benzer şekilde çelişkileri barındırmaktadır. FK düzeyi ile BASDAI'nin korele olduğu gösterildiği çalışmaların^{25,34} aksine biz FK ile BASDAI arasında ilişki saptayamadık. Benzer şekilde FK'nın bir diğer kompozit hastalık aktivite ölçeceği olan ASDAS-CRP ile de ilişkisini saptayamadık. Bizim verimize benzer şekilde Simioni J ve ark.²⁷ da FK düzeyi ile CRP ve ASDAS-CRP arasında anlamlı ilişki gösterememiş olmakla birlikte, birçok çalışma bunun aksini desteklemektedir^{16,25,26}. Öte yandan FK düzeyi ile hastalık aktivite skorlarından yalnızca ASDAS-ESH arasında anlamlı ilişki saptadık. FK'nın ASDAS-CRP ile ilişkili çıkmazken ASDAS-ESH ile ilişkili çıkmasının nedeninin bu skorları hesaparken kullandığımız ESH ve CRP'nin dolaylı etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Son olarak, sigara ile enflamasyon arasındaki ilişki göz önüne alındığında, sigaranın hem proenflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkinlik gösterebildiği bilinmektedir. Önceki çalışmalarda sistemik lupus, Crohn, Graves gibi otoimmün hastalıklarda sigara kullanımıyla hastalık aktivitesinin arttığı ortaya konmuştur³⁷⁻³⁹. Bunun aksine aktif sigara kullanımının Behçet hastalığında (BH) oral aftları azalttığı ve ülseratif kolitte (ÜK) de hastalık aktivitesi ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir^{40,41}. Bu çalışmada Behçet ve ÜK hastalarına benzer şekilde aktif sigara kullanımı ile FK pozitifliği arasında negatif yönde bir ilişki saptadık ($p=0,045$). İntestinal BH

ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının genetik zemin, patogenez, klinik özellikler ve anti-TNF tedavilere yanıt bakımından benzer özellikler gösterdikleri bilinmektedir⁴². Dolayısıyla, gözlemlenmiş olduğumuz sigara kullanımı-FK düzeyi ilişkisine dair bulgumuzun, SpA'daki bağırsak enflamasyonunun enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve dolayısıyla da BH ile benzer patogenetik özellikler göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, kesitsel doğasının FK düzeylerinin uzun dönem hastalık progresyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi sınırlamasıdır. Ek olarak belirli bir coğrafi bölgeyi kapsayan tek merkezde yapılmış olması da bulguların farklı popülasyonlara ve etnik gruplara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Diğer kısıtlılıkları arasında kontrol grubunun olmaması, PsA aktivitesi için daha özgün olan PsARC gibi skorlama sistemlerinin kullanılmamış olması, gaita örneği almadan önce NSAİİ kullanımına sınırlama getirilmemiş olması sayılabilir. Bu kısıtlılıklar, çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasında ve gelecekteki araştırmalara yön verilmesinde dikkate alınmalıdır. Öte yandan PsA hastalarının da dahil edilmesi, GIS semptomu olan hastalar ve eşlik eden İBH olanların dışlanmış olması ve farklı hastalık aktivite indekslerinin karşılaştırılması çalışmanın güçlü yönlerinden sayılabilir. Bulgularımız, bu alandaki araştırmaların derinleştirilmesi ve genişletilmesi için bir temel teşkil edebilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları SpA hastalarında FK düzeylerinin, enflamasyonun bir göstergesi olarak hastalık aktivitesinin daha hassas ve spesifik bir şekilde değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu, özellikle ESH ile anlamlı korelasyon göstermesi göz önüne alındığında, tedavi planlarının daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunabilir. Ancak, FK'nın CRP ile ilişkisiz bulunması, bu biyobelirtecin tüm hastalar için evrensel bir gösterge olmayabileceğini ve hasta bazında değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir. Elde edilen bulguların doğrulanması ve FK'nın klinik pratiğe entegrasyonu için daha geniş ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, FK düzeylerinin farklı tedavi stratejileri altındaki değişimlerini ve hastalık progresyonunu nasıl etkilediğini inceleyen çalışmalar yararlı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 04.09.2019_19-9T/60, tarih: 04.09.2019) alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hasta Onayı: Tüm katılımcılar çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam verdi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.S., B.B., F.Y.Z., **Dizayn:** E.S., B.B., F.Y.Z., **Veri Toplama veya İşleme:** E.S., N.G.U., F.Y.Z., **Analiz veya Yorumlama:** E.S., N.G.U., F.Y.Z., **Literatür Arama:** E.S., B.B., N.G.U., F.Y.Z., **Yazan:** E.S., F.Y.Z.

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

- Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1511-21.
- Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020;6:e001136.
- Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1-3.
- Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:409-15.
- Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):364-6.
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol.* 1995;22:2273-8.
- Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34:745-53.
- Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease-a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020;14:35-60.
- Lindqvist U, Kristjansson G, Pihl-Lundin I, Hagforsen E, Michaëlsson G. Patients with psoriatic arthritis have an increased number of lymphocytes in the duodenal mucosa in comparison with patients with psoriasis vulgaris. *J Rheumatol.* 2006;33:924-7.
- Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem.* 1991;266:7706-13.
- Brandtzaeg P, Gabrielsen TO, Dale I, Müller F, Steinbakk M, Fagerhol MK. The leucocyte protein L1 (calprotectin): a putative nonspecific defence factor at epithelial surfaces. *Adv Exp Med Biol.* 1995 371A:201-6.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:524-34.
- van den Bergh FA, Kolkman JJ, Russel MG, Vlas Kamp RT, Vermes I. Calprotectin: a fecal marker for diagnosis and follow-up in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:2360-5.
- Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2019;86:691-8.
- Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esqvide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin strongly and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: a 1-year prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:295.
- Olofsson T, Lindqvist E, Mogard E, Andréasson K, Marsal J, Geijer M, et al. Elevated faecal calprotectin is linked to worse disease status in axial spondyloarthritis: results from the SPARTAKUS cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1176-87.
- Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106948.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe' R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
- Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18-24.
- van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811-8.
- Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:47-53.
- Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol.* 1995;34:793-4.
- Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R261.
- Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435-44.
- Simioni J, Skare TL, Campos APB, Kotze L, Messias-Reason I, Ioshii SO, et al. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res.* 2019;50:41-6.
- Ercalik C, Baskaya MC, Ozdem S, Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J Gastroenterol.* 2021;22:272-77.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanebe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879-88.
- Klingberg E, Strid H, Stahl A, Deminger A, Carlsen H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:21.
- Moreno Martinez MJ, Moreno Ramos MJ, Linares Ferrando LF. Relationship between fecal calprotectin, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and other markers of disease activity in patients with spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019;15:360-62.
- Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict

- treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:48-55.
34. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(1):71-4.
35. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1357-62.
36. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;6:368.
37. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1215-21.
38. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:993-1002.
39. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32:231-9.
40. Rizvi SW, McGrath H Jr. The therapeutic effect of cigarette smoking on oral/genital aphthosis and other manifestations of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S77-8.
41. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481-96.
42. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behçet's disease: A true inflammatory bowel disease or merely an intestinal complication of systemic vasculitis? *Yonsei Med J.* 2016;57:22-32.

Gut Hastalarında Hastalık Özelliklerinin D Tipi Kişilik ve Hastalık Algısı ile İlişkisi

The Relation of Disease Characteristics with Type D Personality and Illness Perception in Patients with Gout

✉ Aylin SARIYILDIZ¹, ✉ İlke COŞKUN BENLİDAYI¹, ✉ Kübra TUNCER¹, ✉ Ayşegül YETİŞİR², ✉ Erkan KOZANOĞLU¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı gut hastalarında D tipi kişiliği ve bu kişilik tipinin hastalık algısı ve diğer hastalık parametreleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya uygunluk kriterlerini karşılayan 59 gut hastası ve aynı sayıda görece sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılarda D tipi kişilik varlığı ve psikolojik değerlendirmeler sırasıyla D Tipi Kişilik Ölçeği (D14) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Hastaların hastalık algılarını değerlendirmek için Kısa Hastalık Algısı Ölçeği (KHAÖ) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş değerleri 48 (20) olup %79,7'si erkek idi. Gut tanılı hastalarda D tipi kişilik görülme oranı %30,5 olup bu oran sağlıklı kontrollere (%13,5) göre yüksekti ($p=0,026$). D tipi kişiliğe sahip gut tanılı hastaların numerik ağrı derecelendirme ölçeği (NRS-ağrı), C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, Gut Aktivite Skoru (GAS), BDÖ ve KHAÖ skorları, D tipi kişiliğe sahip olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. KHAÖ skoru ile hassas eklem sayısı, NRS-ağrı, GAS, BDÖ, D14 total skor, sosyal içe dönüklük ve negatif duyulanım alt ölçek skorları arasında orta-güçlü pozitif korelasyon bulundu (Spearman's rho 0,525 ile 0,753 arasında değişmekte).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları gut tanılı bireylerde D tipi kişiliğin negatif hastalık algısı, psikolojik sağlık, algılanan ağrı şiddeti ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda gut hastalarında sağlık sonuçlarını iyileştirmek için kişilik özelliklerinin değerlendirilmesinin, hastalık algısını değiştiren müdahalelerin ve eğitim planlanmasının etkili bir strateji olma olasılığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Gut, D tipi kişilik, negatif duyulanım, hastalık algısı, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate type D personality and its relationship with illness perception and other disease parameters in patients with gout.

Materials and Methods: The study included 59 patients with gout who met the eligibility criteria and a control group of an equal number of relatively healthy individuals. Type D personality and psychological evaluation of all participants were assessed with the Type D Personality Scale (DS14) and Beck Depression Inventory (BDI), respectively. The Brief Illness Perception Questionnaire (B-IPQ) was used to evaluate patients' illness perception.

Results: The median age of the patients was 48 years (20); 79.7% were male. The frequency of type D personality was 30.5% in patients with gout, and this rate was higher than that in healthy controls (13.5%) ($p=0.026$). Patients with type D personality had higher numeric rating scale-pain (NRS-pain), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, Gout Activity Score (GAS), BDI, and B-IPQ scores than those without type D personality. A significant positive moderate-strong correlation (Spearman's rho ranged from 0.525 to 0.753) was found between the B-IPQ score and the tender joint count, NRS-pain, GAS, BDI, DS14 total score, social inhibition, and negative affectivity subscale scores.

Conclusion: The results of our study showed that type D personality was associated with negative illness perception, psychological health, perceived pain severity, and disease activity in individuals with gout. In this context, it supports the possibility that assessing personality traits, interventional planning, and education that change disease perception may be an effective strategy to improve health outcomes in patients with gout.

Keywords: Gout, type D personality, negative affectivity, illness perception, disease activity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aylin SARIYILDIZ, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Tel.: +90 530 582 54 30 **E-posta:** aylingoksen@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8835-4203

Geliş tarihi/Received: 06.05.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 13.06.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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

Gut hastalığı; dünyada erişkinlerin %0,68-3,9'unu etkileyen enflamatuvar artritlerin sık sebeplerinden biridir. Kanda monosodyum ürat seviyesinin yükselmesi, eklemlerde, tendonlarda ve dokularda ise monosodyum ürat kristallerinin birikmesi ile karakterizedir. Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. İlk alevlenme tipik olarak; asemptomatik hiperürisemiye takiben ayak/ayak bileği eklemi tutan akut artrit şeklindedir. Akut atak 1-2 hafta içinde kendi kendini sınırlar ve interkritik dönemde enflamasyonun belirti ve bulguları tamamen düzelir. Hiperürisemi devam ettiği takdirde, giderek sıklaşan ve üst ekstremitte eklemleri de dahil olmak üzere birçok eklemi etkileyebilen poliartiküler alevlenmeler gelişebilir. Tedavi edilmediğinde tekrarlayan artrit atakları neticesinde tofus birikimi ve eklem erozyonu ile karakterize kronik gut artriti meydana gelir¹. Gut hastalarının sadece %22'si hedef serum ürat düzeyine başarıyla ulaşmaktadır. Bu da tekrarlayan gut alevlenmelerine, üretkenliğin ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır².

Gut tanılı hastalarda tedavi uyumunu artırmak ve sağlık sonuçlarını iyileştirmek için kötümser hastalık algılarına yönelik yaklaşımların dikkate alınmasının gerekliliği literatürde vurgulanmaktadır^{3,4}. Hastalık algıları, bireyin algılanan bir sağlık tehdidine yanıt olarak geliştirdiği inanç ve görüş kalıplarıdır. Hastaların bir hastalıkla yaşamayı nasıl değerlendirdiği ile ilgilidir⁵. Yakın zamanda yapılan, gut hastalarının hastalık algılarının sağlık sonuçlarıyla ilişkisini inceleyen ve 12 aylık takip süresini kapsayan bir çalışma sonucuna göre kötümser hastalık algısının, daha kötü ilaç uyumu ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Buna göre gut tanılı hastalarda hastalık algısını değiştiren müdahaleler sağlık sonuçlarını iyileştirmek için etkin bir yol olarak görülebilir³.

D tipi kişilik, negatif duygulanım ve sosyal içe dönüklük olmak üzere iki kişilik özelliğinden oluşan bir kişilik örüntüsü ile karakterizedir⁶. D tipi kişiliğe sahip bireyler, sıkıntı, memnuniyetsizlik, sinirlilik, kaygı ve depresyon gibi olumsuz duygular yaşamaya eğilimlidir⁷. Genel popülasyonda D tipi kişilik sıklığı %13 ile %34 arasında değişmektedir⁶⁻⁸. Bu kişilik tipinin, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve beyin fonksiyon bozukluğu gibi bazı hastalıkların klinik progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok çalışma, D tipi kişiliğin sağlıkla ilişkili çeşitli faktörler (yaşam kalitesi, işlevsellik gibi) üzerindeki olumsuz etkisini bildirmektedir⁹⁻¹².

Literatürde gut tanılı hastaların kişilik tipleri veya özelliklerini tanımlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ancak bu hasta grubunda D tipi kişilik ve bu kişilik tipinin hastalık algısı ve diğer hastalık parametreleriyle ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır¹³⁻¹⁵. Bu çalışmanın amacı; gut tanılı hastalarda

hastalık özelliklerinin D tipi kişilik ve hastalık algısı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, 65 yaş altı, 2015 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR-American College of Rheumatology)/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR-European League Against Rheumatism) Kriterleri' ne göre en az 6 aydır gut tanısı olan hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş polikliniğimize başvuran aynı sayıda göreceli sağlıklı kişi kontrol grubu olarak dahil edildi¹⁶. Sağlıklı kontrollere "göreceli" ifadesinin eklenmesi bu kişilerin bazılarının çeşitli spesifik olmayan kas iskelet ağrılarının olmasından dolayıdır. Kontrol grubuna dahil edilen hiçbir bireyde çalışmanın dışlama kriterleri mevcut değildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; eşlik eden otoimmün enflamatuvar hastalık varlığı, son 4 hafta içinde akut gut atağı (alevlenme) geçirmiş olmak, ciddi psikolojik bozukluk (örn. psikotik bozukluklar), eşlik eden nörolojik hastalık, kontrolsüz sistemik hastalık mevcudiyeti, malignite öyküsü ve alkol/madde bağımlılığı olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastalardan tıbbi bilgilerinin kullanımına ilişkin yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alınmış olup çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 138/23, tarih: 3.11.2023).

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, iş ve yıllık gelir durumu, mevcut sigara ve alkol kullanımı ile vücut kütle indeksi (VKİ) belirlenerek kaydedildi. Hastaların gut ilişkili özellikleri olan tanı süresi (ay), son 1 yıl içindeki atak sayısı, hassas eklem sayısı (HES), hastalık aktivitesi, laboratuvar parametreleri [C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum ürat düzeyi] ve ağrı düzeyi değerlendirildi. Son 1 aydır hissettikleri ağrı numerik ağrı derecelendirme ölçeği (NRS-ağrı) ile belirlendi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Gut Aktivite Skoru (GAS) kullanıldı. Bu skorlama serum ürat düzeyi, tofus sayısı, hasta tarafından bildirilen hastalık şiddeti düzeyi (görsel ağrı skalasına göre) ve son bir yıldaki atak sayısı kullanılarak özel bir formülle hesaplanmaktadır. Buna göre yüksek skorlar yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir^{17,18}.

Katılımcılarında D tipi kişilik varlığı D Tipi Kişilik Ölçeği (D14) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçek D tipi kişiliği (14 madde) değerlendirmesinin yanı sıra negatif duygulanım (yedi madde) ve sosyal içe dönüklük (yedi madde) varlığı hakkında da bilgi vermektedir. Toplam 14 sorudan oluşmakta olup her bir madde ifadesi 0 (yanlış) ile 4 (doğru) arasında beş sıralı kategoriye göre puanlanmaktadır. Negatif duygulanım ve sosyal içe dönüklük alt ölçekleri, bu kişilik özelliklerini ayrı ayrı değerlendirmek için sürekli parametreler (0-28) olarak

kullanılabilmektedir. Alt ölçeklerinden ≥ 10 puanlar D tipi kişilik varlığını göstermektedir^{6,19,20}.

Katılımcıların psikolojik değerlendirmeleri Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile yapıldı. BDÖ, her bir maddenin 0 ile 3 arasında puanlandığı 21 maddelik bir ankettir. Minimum ve maksimum puanlar 0 ile 63 arasında değişmekte olup, yüksek puanlar daha şiddetli depresif ruh halini temsil etmektedir^{21,22}.

Hastaların hastalık algılarını değerlendirmek için Kısa Hastalık Algısı Ölçeği (KHAÖ) kullanılmıştır. Bu ölçek hastalığın bilişsel ve duygusal temsillerini değerlendiren 9 sorudan oluşmaktadır. Ölçekten alınan toplam skor 0 ile 80 arasında değişmekte olup skor artışı kişinin hastalıktan etkilenme, hastalığı endişe verici olarak algılama düzeyinin ve olumsuz etkileniminin arttığını göstermektedir^{23,24}.

İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü G*Power Yazılımı (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) kullanılarak belirlenmiştir. Sistemde "t-test ortalamaları: iki bağımsız ortalama (iki grup) arasındaki fark" kullanılmıştır. Gokcen ve ark.²⁵ tarafından yapılan çalışmadan, çalışma değişkeni olarak D14 alındığında, etki büyüklüğü 0,61 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel güç 0,90 ve alfa düzeyi 0,05 olacak şekilde, gut hastaları için en az 58 ve kontroller için de 58 olarak örneklem büyüklüğü tahmin edilmiştir. Olası veri kaybı göz önünde bulundurularak örneklem büyüklüğü her grup için 59'a çıkarılmıştır.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 paket programında (IBM Corp., Armonk, NY, USA) değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve frekans olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenleri ise ortalama ile standart sapma ve ortanca ile çeyrekler arası aralık şeklinde belirtilmiştir. Gruplar arasındaki (hasta ve kontrol grubu ile D tipi kişiliğe sahip olan ve olmayan gut hastaları grubunun karşılaştırması) farklılıkları kategorik değişkenler açısından karşılaştırmak için ki-kare testi, sürekli değişkenlerde ise verilerin dağılımına uygun olarak Mann-Whitney U test veya Student's t-test kullanılmıştır. D14 ve KHAÖ skorunun klinik değişkenlerle olası korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Sonuçlar, p değerlerinin 0,05'ten küçük olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya ortanca yaş değerleri 48 (20) olan 59 hasta ve görece sağlıklı 59 birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların %20,3'ü kadın ve %79,7'si erkek idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, sigara kullanımı ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Alkol kullanım

sıklığı hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$). Hasta ve kontrol grubunun ortalama D14 skorları sırasıyla $18,6\pm 10,9$ ve $13,2\pm 7,5$ olup hasta grubunda D14 skorları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Ayrıca hasta grubunun negatif duygulanım skorları kontrollerden anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$) iken sosyal içe dönüklük skorları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 1).

Gut tanılı hastaların hastalıkla ilişkili verileri Tablo 2'de ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Buna göre hastaların tanı sürelerinin değeri 36 (77) aydı. Hastaların %69,5'i yılda 1-3 arası atak sayısına sahipti. Ortanca NRS-ağrı değerleri 3 (4) olup ortalama GAS değerleri $4,3\pm 1,0$ idi. Hastaların %33,9'unda hipertansiyon ve %15,3'ünde hiperlipidemi eşlik eden en sık komorbiditelerdi. Ortalama KHAÖ skorları ise $36,1\pm 13,3$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Gut hastalarının D tipi kişilik varlığına göre sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırmalı analizi Tablo 3'te ayrıntılı verilmiştir. Buna göre D tipi kişiliğe sahip gut tanılı hastaların NRS-ağrı, CRP, ESH, GAS, BDÖ ve KHAÖ skorları, D tipi kişiliğe sahip olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

Tablo 1. Gut hastalarının ve kontrol grubunun sosyo-demografik ve klinik verilerinin karşılaştırmalı analizi

Değişkenler	Hasta n=59	Kontrol n=59	p değeri
Yaş ^a	48 (20)	48 (16)	0,823 ⁺
Cinsiyet ^b			0,326 ⁺
Kadın	12 (20,3)	8 (13,6)	
Erkek	47 (79,7)	51 (86,4)	
Medeni durum ^b			0,579 ⁺
Evli	48 (81,4)	52 (88,1)	
Bekar	9 (15,3)	6 (10,2)	
Dul	2 (3,4)	1 (1,7)	
Eğitim düzeyi (yıl) ^a	11 (10)	11 (7)	0,529 ⁺
Çalışma durumu ^b			0,016 ⁺
Çalışanlar	40 (67,8)	51 (86,4)	
Çalışmayanlar	19 (32,2)	8 (13,6)	
Yıllık gelir düzeyi (TL) ^a	102000 (102000)	168000 (228000)	0,014 ⁺
Mevcut sigara kullanımı ^b	21 (35,6)	24 (40,7)	0,570 ⁺
Mevcut alkol kullanımı ^b	18 (30,5)	5 (8,3)	0,003 ⁺
VKİ (kg/m ²) ^a	28,9 (5,5)	27,8 (5,1)	0,066 ⁺
BDÖ ^a	10 (5)	4 (7)	<0,001 ⁺
D14	18,6 \pm 10,9	13,2 \pm 7,5	0,002 ⁺
D tipi kişilik + ^b	18 (30,5)	8 (13,6)	0,026 ⁺
Sosyal içe dönüklük ^a	8 (7)	7 (6)	0,521 ⁺
Negatif duygulanım ^a	11 (12)	4 (9)	<0,001 ⁺

^aortanca (IQR), ^bn (%) haricinde ortalama \pm SD'yi temsil etmektedir.

⁺: Mann-Whitney U test, ^{*}: ki-kare test, ^{**}: Student's t-test

TL: Türk lirası, VKİ: Vücut kitle indeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, D14: D Tipi Kişilik Ölçeği

saptandı (p değerleri sırasıyla 0,003, 0,014, 0,016, 0,012 ve BDÖ ile KHAÖ için $p<0,001$).

Klinik değişkenler arasındaki potansiyel ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş olup sonuçları Tablo 4 ve 5'te belirtilmiştir. Buna göre KHAÖ skoru ile HES, NRS-ağrı, GAS, BDÖ, D14 total skor, sosyal içe dönüklük ve negatif duygulanım alt ölçek skorları arasında orta-güçlü pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Spearman's rho 0,525 ile 0,753 arasında değişmekte olup tümü için $p<0,001$). Ayrıca, KHAÖ skoru ile eğitim ve gelir düzeyi arasında zayıf negatif korelasyon bulunmaktadır (Spearman's rho sırasıyla -0,331 ve -0,292) (Tablo 4). D14 total skoru ile HES, NRS-ağrı, GAS, BDÖ ve KHAÖ skorları arasında zayıf-orta pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (Spearman's rho 0,354 ile 0,642 arasında değişmektedir) (Tablo 5).

Tablo 2. Gut hastalarının hastalıkla ilişkili verileri	
Klinik değişkenler	Hasta (n=59)
Tanı süresi (ay) ^a	36 (77)
HES ^a	1 (0)
Atak sayısı (son 1 yıl içindeki) ^b	
0	13 (22)
1-3	41 (69,5)
>3	5 (8)
NRS-ağrı ^a	3 (4)
İlaçlar ^b	
SOAİİ	9
Kolşisin	12
Allopürinol	12
Febuksostat	5
Allopürinol+kolşisin	17
Allopürinol+ SOAİİ	4
Eşlik eden komorbiditeler ^b	
Hipertansiyon	20 (33,9)
Koroner arter hastalığı	7 (11,9)
Hiperlipidemi	9 (15,3)
Kronik böbrek hastalığı	6 (10,2)
Diyabet	4 (6,8)
Nefrolitiazis	6 (8,3)
GAS	4,3±1,0
Laboratuvar	
CRP ^a	4,2 (5)
ESH ^a	13 (15)
Serum ürat	8,2±1,8
KHAÖ	36,1±13,3

^aortanca (IQR), ^bn (%) haricinde ortalama ± SD'yi temsil etmektedir.
HES: Hassas eklem sayısı, NRS: Numerik derecelendirme ölçeği, SOAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç, GAS: Gut Aktivite Skoru, ilaçlar, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, KHAÖ: Kısa Hastalık Algısı Ölçeği

TARTIŞMA

Gut hastalarında hastalık özelliklerinin D tipi kişilik ve hastalık algısı ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmamızda D tipi kişilik görülme oranı %30,5 olup bu oran sağlıklı kontrollere (%13,5) göre oldukça yüksekti. Gut tanılı hastalar sağlıklı kontrollere göre daha yüksek D tipi kişilik, negatif duygulanım ve depresyon skorlarına sahipti. Ayrıca bu çalışma D tipi kişiliğe sahip gut tanılı hastaların daha kötümser hastalık algısı, artmış ağrı şiddeti, daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha fazla mental etkilenimleri olduğunu gösterdi. Hasta grubunun, hastalık algısı ve D tipi kişilik skorları hem birbiriyle hem de etkilenen eklem sayısı, ağrı düzeyi, hastalık aktivitesi ve depresyon skorları ile ilişkiliydi.

Kişilik özellikleri bugüne kadar romatizmal hastalıklar başta olmak üzere çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında kapsamlı olarak incelenmiş olup klinik sonuçlar üzerindeki etkileri raporlanmıştır^{9,25-27}. Donisan ve ark.²⁷ ankilozan spondilit ve romatoid artritli hastalarda kişilik tiplerinin yaşam kalitesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada, A tipi kişiliğin daha iyi yaşam kalitesi ve azalmış hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Bununla birlikte, C ve D tipi kişilik, romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında bozulmuş yaşam kalitesi ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Gokcen ve ark.²⁵ ise, D tipi kişiliğe sahip fibromiyalji hastalarının daha düşük öz saygı, daha kötü genel sağlık durumu, daha yüksek anksiyete ve depresyon düzeyine sahip olduklarını raporlamışlardır. Ancak, gut tanılı hastalarda kişilik özelliklerinin klinik parametreler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı sayıda olup bu hasta popülasyonunda D tipi kişilik varlığı ve potansiyel etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır¹³⁻¹⁵. Pazcoguin ve ark.¹³, gut tanılı bireylerde kişilik özellik tiplerinden biri olan agresyon ile hastaların ağrı düzeyi, hastalık süresi ve serum ürat düzeyi gibi hastalık özellikleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Mevcut çalışmamızın sonuçları, D tipi kişiliği olan hastalarda enflamatuvar belirteçlerin (CRP ve ESH) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durum negatif duygulanımın enflamatuvar süreci aktive etmesine bağlanabilir. Bu yorumu destekler şekilde, çalışmamızda D tipi kişiliği olan hastalarda hastalık aktivitesi GAS yüksek bulunmuştur ve hasta grubunda kontrol grubuna göre negatif duygulanım daha fazladır. Ayrıca D tipi kişiliğin hastalık algısı, depresyon, hastalık aktivitesi ve ağrı skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalar kişilik özellikleriyle ilgili olarak hastalık aktivitesi, fonksiyonel etkilenim, ağrı algısı gibi kendileri tarafından bildirilen ölçümleri olduğundan daha abartılı bir şekilde değerlendirebilmektedir. Bu durum benzer klinik tabloya sahip hastalar arasındaki farklılıkların kısmen kişilik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşündürmektedir²⁸. Bu nedenle klinisyenlerin, bu hastaların klinik değerlendirmesinde ve tedavi yönetiminde kişilik özelliklerini de göz önünde bulundurması değerlidir.

Tablo 3. Gut hastalarının D tipi kişilik varlığına göre sosyo-demografik ve klinik verilerinin karşılaştırmalı analizi

Değişkenler	D tipi kişilik (+) n=18	D tipi kişilik (-) n=41	p değeri
Yaş ^a	48 (22)	47 (19)	0,889 [†]
Cinsiyet ^b			
Kadın	6 (33,3)	6 (14,6)	0,100 [†]
Erkek	12 (66,7)	35 (85,4)	
Eğitim düzeyi (yıl) ^a	9,5 (10)	11 (10)	0,478 [†]
Yıllık gelir düzeyi (TL) ^a	99000 (78000)	120000 (108000)	0,447 [†]
Mevcut sigara kullanımı ^b	8 (44,4)	13 (31,7)	0,347 [†]
Mevcut alkol kullanımı ^b	5 (27,8)	13 (31,7)	0,763 [†]
VKİ (kg/m ²) ^a	30,2 (7,5)	28,7 (5,7)	0,256 [†]
Tanı süresi (ay) ^a	20,5 (50)	51 (105,5)	0,174 [†]
Atak sayısı (yıl) ^b			
0	2 (11,1)	11 (26,8)	0,175 [†]
1-3	13 (72,2)	28 (68,3)	
>3	3 (16,7)	2 (4,9)	
HES ^a	1 (0,3)	1 (1)	0,105 [†]
NRS-ağrı ^a	5 (3)	2 (3)	0,003 [†]
CRP ^a	7,8 (6)	4 (3,2)	0,014 [†]
ESH ^a	19 (13)	10 (13)	0,016 [†]
Serum ürat	8,1±2,1	8,2±1,7	0,953 [*]
GAS	4,7±1,1	4,04±0,8	0,012 [*]
BDÖ ^a	13,5 (6,5)	8 (5,5)	<0,001 [†]
KHAÖ	46,2±10,4	31,7±12,0	<0,001 [†]

^aortanca (IQR), ^bn (%) haricinde ortalama ± SD'yi temsil etmektedir.

[†]: Mann-Whitney U test, ^{*}: Ki-kare test, ^{*}: Student's t-test

VKİ: Vücut kitle indeksi, HES: Hassas eklem sayısı, NRS: Numerik derecelendirme ölçeği, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, GAS: Gut Aktivite Skoru, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, KHAÖ: Kısa Hastalık Algısı Ölçeği

Tablo 4. KHAÖ skorunun klinik değişkenler ile korelasyonu

	KHAÖ	
	Spearman's rho	p değeri
Yaş	0,089	0,505
Tanı süresi (ay)	-0,164	0,216
Eğitim düzeyi (yıl)	-0,331	0,010
Gelir düzeyi	-0,292	0,025
VKİ (kg/m ²)	0,118	0,373
HES	0,553	<0,001
NRS-ağrı	0,753	<0,001
CRP	0,048	0,717
ESH	0,281	0,031
Serum ürat	0,228	0,082
GAS	0,731	<0,001
BDÖ	0,750	<0,001
D14	0,611	<0,001
Sosyal içe dönüklük	0,525	<0,001
Negatif duygulanım	0,582	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, HES: Hassas eklem sayısı, NRS: Numerik derecelendirme ölçeği, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, GAS: Gut Aktivite Skoru, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, KHAÖ: Kısa Hastalık Algısı Ölçeği, D14: D Tipi Kişilik Ölçeği

Tablo 5. D14 toplam skorunun klinik değişkenlerle korelasyonu

	D14	
	Spearman's rho	P değeri
Yaş	0,004	0,967
Tanı süresi (ay)	-0,101	0,446
Eğitim düzeyi (yıl)	-0,176	0,056
Gelir düzeyi	-0,256	0,005
VKİ (kg/m ²)	0,154	0,097
HES	0,354	0,006
NRS-ağrı	0,469	<0,001
CRP	0,219	0,096
ESH	0,175	0,185
Serum ürat	-0,036	0,789
GAS	0,417	0,001
BDÖ	0,642	<0,001
KHAÖ	0,611	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, HES: Hassas eklem sayısı, NRS: Numerik derecelendirme ölçeği, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, GAS: Gut Aktivite Skoru, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, KHAÖ: Kısa Hastalık Algısı Ölçeği, D14: D Tipi Kişilik Ölçeği

Hastalık algıları, kişinin öz yönetim davranışlarını ve kronik hastalık sonuçlarını etkileyebilecek bir sağlık tehdidine yanıt olarak oluşan görüş ve inançlardır⁵. Araştırmalar gut tanılı bireylerde hastalık algısının mortalite ve birçok sağlık sonuçları ile ilişkili olduğu desteklemektedir^{3,29,30}. Selvadurai ve ark.³, gut tanılı hastalarda kötümser ya da negatif hastalık algısının, kötü ilaç uyumu, bozulmuş yaşam kalitesi ve azalmış iş verimliliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastaların kötümser hastalık algıları ile daha şiddetli hastalık özellikleri arasında ilişki olduğunu raporlamışlardır. Diğer yandan, benzer ilişki serum ürat düzeyi ile gösterilememiştir. Çalışmamızın sonuçları, mevcut kanıtlarla uyumlu olarak, negatif hastalık algısının yüksek hastalık aktivitesi, artmış ağrı düzeyi ve etkilenen eklem sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak serum ürat düzeyi ve CRP ile hastalık algısı arasında ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızın diğer önemli bulgularından birisi ise gut hastalarının hastalık algıları ile D tipi kişilik mevcudiyetleri, negatif duygulanım ve sosyal içe dönüklükleri arasındaki pozitif ilişkinin gösterilmesidir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çeşitli hastalıklarda, kişilik özellikleri ile hastalık algısı arasındaki ilişki araştırılmıştır³¹⁻³⁵. Ancak, gut hastalarında bu ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Miyokardiyal enfarktüs geçiren hastalarda yapılan bir çalışma, D tipi kişiliğe sahip hastaların hastalık algısı profilinin D tipi kişiliğe sahip olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini raporlamıştır³¹. Periton diyaliz hastalarıyla yapılan başka bir çalışma da ise D tipi kişilik, hastalık algısı, sosyal destek ve yaşam kalitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir³². Bu sonuçlar gut hastalarında sağlık sonuçlarını iyileştirmek için kişilik özelliklerinin değerlendirilmesinin, hastalık algısını değiştiren müdahalelerin ve eğitimin planlanmasının etkili bir strateji olma olasılığını desteklemektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları ve güçlü yönleri bulunmaktadır. Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, gut hastalarında D tipi kişiliğin ve alt alanlarının hastalık algısı, hastalık aktivitesi dahil birçok sağlıkla ilgili sonuçlar ile ilişkisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesidir. Kesitsel tasarımı, herhangi bir neden-sonuç ilişkisi kuramadığı için sınırlamalarından biridir. Longitudinal çalışmalarla ilgili parametrelerdeki dalgalanmalar ve kesin ilişkiler ortaya koyulabilir. Ayrıca çalışmada diğer kişilik tipleri değerlendirilmemiştir. Ek olarak diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklarla herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bir başka kısıtlama da seçilen anketlerin çoğunun öznel olması ve yanlılık riski taşımasıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada gut tanılı bireylerin yaklaşık üçte birinin D tipi kişiliğe sahip olduğu, D tipi kişiliğin negatif hastalık algısı,

psikolojik sağlık, algılanan ağrı şiddeti ve hastalık aktivitesi gibi birçok değişkenle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular gut hastalarında D tipi kişiliğin çeşitli sağlık parametreleri üzerindeki olumsuz etkilerinin açıklanmasında hastalık algısının potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda bu bireyler tedavi edilirken bu yakın ilişkilerin göz önünde bulundurulması uygun olacaktır. Hasta eğitimi, başa çıkma stratejileri ve psikolojik müdahaleler gerekli görülen hastalarda tedavi algoritmasının tamamlayıcı bir parçası olarak düşünülmelidir. Uzun takip sürelerine sahip ileri araştırmalarla bu ilişkilerin daha kapsamlı ve objektif bir şekilde tam olarak aydınlatılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 138/23, tarih: 3.11.2023). Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil olan hastalardan tıbbi bilgilerinin kullanımına ilişkin yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.S., İ.C.B., K.T., A.Y., E.K., Konsept: A.S., İ.C.B., K.T., E.K., Dizayn: A.S., İ.C.B., K.T., A.Y., E.K., Veri Toplama veya İşleme: A.S., İ.C.B., K.T., A.Y., E.K., Analiz ve Yorumlama: A.S., İ.C.B., Literatür Arama: A.S., İ.C.B., E.K., Yazan: A.S., İ.C.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. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. Lancet. 2021;397:1843-55.
2. Robinson PC, Taylor WJ, Dalbeth N. An observational study of gout prevalence and quality of care in a national Australian general practice population. J Rheumatol. 2015;42:1702-7.
3. Selvadurai D, Coleshill MJ, Day RO, Briggs NE, Schulz M, Reath J, et al. Patient factors and health outcomes associated with illness perceptions in people with gout. Rheumatology (Oxford). 2024;63:1927-37
4. Walsh CP, Prior JA, Chandratte P, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Illness perceptions of gout patients and the use of allopurinol in primary care: baseline findings from a prospective cohort study. BMC Musculoskeletal Disord. 2016;17:394.
5. Broadbent E, Wilkes C, Koschwanez H, Weinman J, Norton S, Petrie KJ. A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. Psychol Health. 2015;30:1361-85.
6. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. Psychosom Med. 2005;67:89-97.
7. Garip Y, Güler T, Bozkurt Tuncer Ö, Önen S. Type D personality is associated with disease severity and poor quality of life in Turkish patients with

- fibromyalgia syndrome: a crosssectional study. *Arch Rheumatol*. 2019;35:13-19.
8. Grande G, Romppel M, Glaesmer H, Petrowski K, Herrmann- Lingen C. The type-D scale (DS14)-norms and prevalence of type-D personality in a population-based representative sample in Germany. *Pers Individ Differ*. 2010;48:935-9.
 9. Sariyildiz A, Coskun Benlidayi I, Olmez Engizek S, Deniz V. The relation of psychological status and type D personality with central sensitization in knee osteoarthritis: everything is in your mind!. *Rheumatol Int*. 2023;43:2261-69.
 10. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:104.
 11. Bundgaard JS, Ostergaard L, Gislason G, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Association between type D personality and outcomes in patients with non-ischemic heart failure. *Qual Life Res*. 2019;28:2901-08.
 12. Matsuishi Y, Shimojo N, Unoki T, Sakuramoto H, Tokunaga C, Yoshino Y, et al. Type D personality is a predictor of prolonged acute brain dysfunction (delirium/coma) after cardiovascular surgery. *BMC Psychol*. 2019;7:27.
 13. Pazcoguín JMA, Vargas MAS, Manlapaz Donald G. Association between Gout-related characteristics, Level of Aggression and Depression among Individuals with gouty arthritis: a cross-sectional, multi-center study. *Journal of Social Health*. 2021;4:6-12.
 14. Klusmann R. Untersuchungen zum Persönlichkeitsbild des Gichtikers [Personality picture of gout patients]. *Z Psychosom Med Psychoanal*. 1981;27:347-59.
 15. Klusmann R. Der Gichtpatient und sein Krankheitsbewusstsein [The gout patient and his illness role]. *Med Klin*. 1981;76:78-82.
 16. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1789-98
 17. Scirè CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1530-7.
 18. Chinchilla SP, Doherty M, Abhishek A. Gout Activity Score has predictive validity and is sensitive to change: results from the Nottingham Gout Treatment Trial (Phase II). *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1378-82.
 19. Alçelik A, Yıldırım O, Canan F, Eroğlu M, Aktaş G, Şavlı H. Preliminary psychometric evaluation of the type D personality construct in Turkish hemodialysis patients. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2:1-5.
 20. Öncü E, Köksoy Vayisoğlu S. D Tipi Kişilik Ölçeğinin Türk Toplumunda Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması. *Ankara Medical Journal*. 2018;18:646-56.
 21. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
 22. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma (A study on the validity of Beck Depression Inventory). *Türk Psikoloji Dergisi (Turkish Journal of Psychology)*. 1988;6:118-122.
 23. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res*. 2006;60:631-37.
 24. Oflaz 2014- Oflaz S, Yüksel Ş, Şen F, Özdemiroğlu F, Kurt R, Oflaz H, et al. Does Illness Perception Predict Posttraumatic Stress Disorder in Patients with Myocardial Infarction? *Noro Psikiyatr Ars*. 2014;51:103-9.
 25. Gokcen 2022- Gokcen N, Coskun Benlidayi I, Tamam L, Demirkol ME, Yesiloglu C, Guzel R. Type D personality and self-esteem in patients with fibromyalgia: a cross-sectional case-control study. *Rheumatol Int*. 2022;42:1027-34.
 26. Elgaeva EE, Williams FMK, Zaytseva OO, Freidin MB, Aulchenko YS, Suri P, et al. Bidirectional Mendelian Randomization Study of Personality Traits Reveals a Positive Feedback Loop Between Neuroticism and Back Pain. *J Pain*. 2023;24:1875-85.
 27. Donisan T, Bojincă VC, Dobrin MA, Bălănescu DV, Predețeanu D, Bojincă M, et al. The relationship between disease activity, quality of life, and personality types in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1511-19.
 28. Erkol İnal E, Demirci K, Doğru A, Şahin M. Ankylosing Spondylitis patients with Type D personality have worse clinical status. *Mod Rheumatol*. 2016;26:138-45.
 29. Serlachius A, Gamble G, House M, Vincent ZL, Knight J, Horne A, et al. Illness Perceptions and Mortality in Patients With Gout: A Prospective Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1444-48.
 30. Dalbeth N, Petrie KJ, House M, Chong J, Leung W, et al. Illness perceptions in patients with gout and the relationship with progression of musculoskeletal disability. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1605-12.
 31. Williams L, O'Connor RC, Grubb NR, O'Carroll RE. Type D personality and illness perceptions in myocardial infarction patients. *J Psychosom Res*. 2011;70:141-4.
 32. Li J, Wu X, Lin J, Zou D, Yang X, Cheng S, et al. Type D personality, illness perception, social support and quality of life in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Psychol Health Med*. 2017;22:196-204.
 33. Agüera Z, Riesco N, Valenciano-Mendoza E, Granero R, Sánchez I, Andreu A, et al. Illness perception in patients with eating disorders: clinical, personality, and food addiction correlates. *Eat Weight Disord*. 2021;26:2287-2300.
 34. Kwon M, Kang J. Mediating effect of illness perception on the relationship between Type D personality and health behaviors among coronary artery disease patients. *Health Psychol Open*. 2018;5:2055102918817228.
 35. Kim S, Choi M, Lee J, Kim H, Song K, Park HJ. Type D personality, cognitive illness perception, depression, approach coping, and self-management among older adults in long-term care hospitals: Structural equation modeling. *Geriatr Nurs*. 2022;48:150-57.



Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler ve Tedavi Sonuçları: Kapsamlı Bir Analiz

Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Analysis

Ömer Faruk ELÇİÇEK, Mehmet KÜÇÜKÖNER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZ

Amaç: Renal hücreli karsinom (RCC) hastalarında prognostik faktörleri, sağkalımı etkileyen faktörleri ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk skorunun prognostik değerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca, tirozin kinaz inhibitörleri olarak sunitinib ve pazopanib sağkalım sonuçlarını ve yan etkilerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2020 yılları arasında kliniğimizde takip edilen ≥ 18 yaş RCC tanılı hastalar dahil edilmiş olup, klinikopatolojik özellikler hastanenin elektronik veri sistemine kaydedilmiştir. Tüm hasta popülasyonunda sağkalım ve prognostik faktörler araştırılmış, ayrıca ileri evre hastalar için tedavi (pazopanib vs. sunitinib) açısından prognostik faktörler de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya 202 hasta dahil edildi. Hastaların 55'i kadın 147'si erkekti. En sık görülen histolojik tip berrak hücreli karsinomdu (%59). Başvuru sırasında hastaların %57'si erken evredeydi (evre 1,2,3). Dördüncü evre hastalarda ortalama genel sağkalım (mOS) 16,8 ay iken, erken evre hastalarda mOS 82,5 aydı. mOS, MSKCC iyi risk grubunda 69,1 ay iken, kötü risk grubunda 6,8 aydı. Sunitinib kolunda medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) 11,1 ay ve mOS 18,1 ay, pazopanib kolunda ise mPFS 12,2 ay ve mOS 17,4 aydı. İki ilaç arasında yanıt oranı, mPFS ve mOS açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışmada, halen ucuz ve kolay erişilebilir olan bazı laboratuvar ile klinik değerlendirmelerle birlikte yapılan risk ve performans skorlamalarının RCC hastalarında prognozu göstermede değerli ve kullanılabilir olduğunu gösterdik. Hastalık evresi, MSKCC risk skoru, Eastern Cooperative Oncology Group ve Karnofsky performans skorları RCC'de prognostik özellik gösterdi. Berrak hücreli ve diğer histolojik alt tipleri arasında sağkalım farkı bulunmadı. Metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliği benzer bulundu, ancak pazopanib yan etki açısından daha üstündü.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, RCC, MSKCC skoru, sunitinib, pazopanib

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the prognostic factors, factors affecting survival and the prognostic value of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) risk score in renal cell carcinoma (RCC) patients. In addition, we assessed the survival and potential adverse effects of sunitinib and pazopanib tyrosine kinase inhibitors.

Materials and Methods: The study included patients diagnosed with RCC aged ≥ 18 years, who were followed up in our clinic between 2006 and 2020. The clinicopathological characteristics were recorded in the hospital's electronic data system. In the entire patient population, survival and prognostic factors were investigated. Furthermore, prognostic factors in terms of treatment (pazopanib vs. sunitinib) for advanced stage patients were evaluated as well.

Results: Two hundred and two patients were included in this study. Fifty-five of the patients were female, 147 patients were male. Most common histological type was clear cell carcinoma (59%). At the time of presentation, 57% of the patients were in the early stage (stage 1,2,3). The median overall survival (mOS) was 16.8 months in stage 4 patients and 82.5 months in early stage patients. mOS was 69.1 months in the favorable MSKCC risk group while it was 6.8 months in the poor risk group. In the sunitinib arm, the median progression-free survival (mPFS) was 11.1 months, and mOS was 18.1 months. In the pazopanib arm, mPFS was 12.2 months, and mOS was 17.4 months. There was no significant difference in response rate, mPFS, and mOS between the two drugs.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 532 486 30 21 **E-posta:** omerfarukelcicek@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2919-8132

Geliş tarihi/Received: 22.05.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.07.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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 this study, we have shown that risk and performance scorings with some laboratory and clinical evaluations, which are still cheap and easily accessible, are valuable and usable in showing prognosis in RCC patients. Disease stage, MSKCC risk score, Eastern Cooperative Oncology Group, and Karnofsky performance scores showed prognostic characteristics in RCC. There was no survival difference between histological subtypes. The efficacy of sunitinib and pazopanib in metastatic first-line treatment was similar, but pazopanib was superior in terms of any grade adverse events.

Keywords: Renal cell carcinoma, RCC, MSKCC score, sunitinib, pazopanib

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RCC), yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseridir ve adenokarsinom hücre tipinde renal parankim kanseridir. Erişkin malignitelerin yaklaşık %4'ünü, böbreklerden kaynaklanan neoplazmların ise %90'dan fazlasını oluşturur¹. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya çapında her yıl yaklaşık 435.000 yeni olgu ve 156.000 ölüm rapor edilmektedir¹. Görülme sıklığı artsa da mortalite yeni tedaviler sayesinde azalmaktadır².

RCC, farklı genetik ve moleküler profillere sahip çeşitli alt tiplerle karakterizedir. Berrak hücreli (~%70), papiller (~%15), kromofob (~%5), onkositik (~%5) ve toplayıcı kanal (Bellini) kökenli (<%1) alt tipleri mevcuttur³. Sarkomatoid diferansiasyon ayrı bir histolojik alt tip olmayıp diğer RCC alt tipleri ile birlikte görülebilmektedir⁴. Bu tümörler daha agresif prognoza sahiptir ve hastaların yaklaşık %75'i tanı anında metastatiktir⁵. Birçok RCC tanısı, lokal invazyon veya metastaz meydana geldiğinde konmaktadır. Ayrıca başlangıçta rezeke edilebilen ve cerrahi uygulanan hastalarda nüks gelişebilir ve sistemik tedavi (hedefe yönelik ajanlar, immünoterapi, radyoterapi) gerekebilir. Metastatik veya lokal ileri hastalıkta sistemik tedaviye hemen başlanır. Lokalize hastalıkta cerrahi rezeksiyon en etkili ve küratif tedavi yöntemidir. RCC, proksimal tübülden köken alan çoklu ilaç direnci proteini P-glikoprotein ekspresyonu nedeniyle kemoterapötik ajanların çoğuna dirençlidir. Son yıllarda RCC'de moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmıştır⁶.

Genel olarak, RCC'nin yönetimi, hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapilerin kullanıma sunulmasıyla önemli ölçüde gelişmiştir. Devam eden araştırmalarla, kişiselleştirilmiş ve kombinasyon tedavileri yoluyla hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedefleyerek RCC'nin karmaşık biyolojisini çözmeye devam edilmektedir⁷⁻⁹.

Bu çalışmada RCC hastalarında nüksü ve sağkalımı öngören faktörleri araştırmayı ve tirozin kinaz ajanlarının etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

05.03.2020 tarih 25 karar numarası ile izin alındı. Çalışmaya 2006-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde böbrek hücreli karsinom tanısı konularak takip edilen 18 yaş üstü 202 hasta dahil edildi. Ürotelyal epitelyal kökenli tümörler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dosyaları, demografik ve klinik özellikleri incelendi. Olgu ve tedaviye ilişkin prognostik faktörler araştırıldı ve sağkalım analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi ve evresi, uygulanan cerrahi tipi, nüks ve metastaz zamanı ve yerleri incelendi. Hastalar Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk skorlarına göre gruplandırıldı. Hastaların performans durumlarını değerlendirmek için Karnofsky performans durumu (KPS) ve Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG PS) kullanıldı. Ayrıca iki tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan sunitinib ve pazopanib alan hastalarda tedavi etkileri, yan etkiler ve sağkalım analizleri değerlendirildi.

Genel sağkalım (OS), hastalık tanısı tarihinden ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre ve hastalısız sağkalım (DFS) ise erken evrede tedaviden itibaren nükse kadar geçen süre (evre 1, 2, 3) olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS), tedavinin başlangıcından hastalığın progresyonuna kadar geçen süre veya tedaviyle alınan yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesi gerektiğine karar verildiği tarih olarak tanımlandı. Tedavi yanıtı, solid tümörlerde yeni yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST 1.1) göre tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), progresif hastalık ve stabil hastalık (SD) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri IBM SPSS İstatistik versiyon 27 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler medyan değer, minimum ve maksimum değer, %95 güven aralığı, ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. OS, grup içi sağkalım, DFS ve PFS Kaplan-Meier testi ile analiz edildi. Bu testlerde 0,05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 55'i kadın (%27,2) ve 147'si erkek (%72,8) olmak üzere RCC tanısı alan toplam 202 hastanın verilerini analiz ettik. Hastaların ortanca yaşı 57 idi. En sık görülen histolojik alt tip 119 hastayla (%59) berrak hücreli karsinomdu. Kırk sekiz hasta (%23,8) evre 1, 33 hasta (%16,3) evre 2, 34 hasta (%16,8) evre 3 ve 86 hasta (%43) evre 4 idi. Yetmiş dokuz hasta (%39) metastatikti ve en sık metastaz bölgeleri lenf nodları (%62,2) ve akciğerlerdi (%58,7). Karnofsky skoruna göre 157 hastanın (%78,1) skoru %80'in üzerindeydi. ECOG 0 olan 80 (%39,6) hasta vardı. MSKCC kriterlerine göre 66 hasta (%32,8) iyi risk grubunda, 93 hasta (%46,3) orta risk grubunda, 42 hasta (%20,9) zayıf risk grubundaydı. Hastaların 155'ine (%77,1)

nefrektomi uygulandı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Hastaların sağkalım analizinde değerlendirme için erken evre hastaları ve evre 4 hastalarını iki ayrı gruba ayırdık.

Erken Evre Hastaların Bulguları

Yüz on beş hastadan oluşan bu grubun 37'si kadın, 78'i erkekti. Sağkalım 114 hasta için analiz edildi. Hastaların 47'si (%41,2) evre 1, 32'si (%28,1) evre 2, 35'i (%30,7) evre 3 idi. Nüks/metastaz gelişen hasta sayısı ise 56 (%49,1) idi. Nüks oranında cinsiyet farkı yoktu. DFS ve OS analizleri yapıldı. Nüks ve/veya metastaza kadar geçen süreye göre medyan DFS (mDFS) 47,5 ay ve medyan OS (mOS) 82,5 aydı. DFS ve OS açısından

Tablo 1. Hasta özellikleri			
Yaş (yıl), medyan (aralık)	57 (21-83)		
Alt grup	n (%)	Subgroup	n (%)
Cinsiyet		MSKCC kriterleri	
Kadın	55 (27,2)	İyi	66 (32,8)
Erkek	147 (72,8)	Orta	93 (46,3)
		Kötü	42 (20,9)
Histolojik tip		ECOG PS	
Berrak hücre	119 (59)	0	80 (39,6)
Papiller	39 (19,3)	1	81 (40,1)
Kromofob	15 (0,4)	2	21 (10,4)
Sarkomatoid	8 (3,9)	3	20 (9,9)
Diğer	21 (10,4)		
Evre		Nefrektomi	
1	48 (23,8)	Evet	155 (76,7)
2	33 (16,3)	Hayır	47 (23,3)
3	34 (16,8)		
4	86 (43,1)		
T evre		Nefrektomi türü	
T1	56 (28)	Parsiyel	18 (11,6)
T2	48 (24)	Total	137 (88,4)
T3	56 (28)		
T4	40 (20)		
N kategori		Primer metastatik hastalık	
N0	129 (64)	Hayır	123 (61)
N1	70 (35)	Evet	79 (39)
Nx	3 (1)		
Karnofsky skoru		Metastaz alanı	
<%80	45 (22)	Lenf nodu	89 (62,2)
≥%80	157 (78)	Akciğer	84 (58,7)
		Kemik	62 (43,4)
		Adrenal	26 (18,2)
		Karaciğer	25 (17,5)
		CNS	13 (9,1)
		Lokal	11 (7,7)
		Tiroid	1 (0,7)

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları, ECOG PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu skoru, CNS: Merkezi sinir sistemi

cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Evre 1 hastalarda mDFS 79,2 ay, mOS 131,3 ay, evre 3 hastalarda mDFS 29,6 ay, mOS 50,3 ay olarak belirlendi. Evre ilerledikçe mDFS ve mOS sürelerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü (mDFS $p=0,001$, mOS $p=0,002$). ECOG 0 olan hastalarda mDFS 72,8 ay, mOS 105 ay, ECOG 2 olan hastalarda mDFS 13,3 ay, mOS 78,7 ay olarak belirlendi. ECOG performans puanı arttıkça mDFS ve mOS anlamlı derecede kısaliyordu (mDFS $p=0,001$, mOS $p=0,020$). Berrak hücre alt tipinde mDFS 47,5 ay, mOS ise 68,3 aydı. Berrak hücre dışı alt tipe sahip hastalarda mDFS 59,1 ay ve mOS 135,7 aydı. Berrak hücreli hastalarda mDFS ve mOS daha kısaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (mDFS $p=0,327$, mOS $p=0,147$). Erken evre hastaların sağkalım analizleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Evre 4 Hastaların Bulguları

On yedisi kadın, 69'u erkek olmak üzere evre 4 RCC'li 86 hastanın verileri analiz edildi. Evre 4 hastalarda mOS 16,8 aydı. Bu süre erkeklerde 17,7 ay, kadınlarda 9,9 ay olup kadınlarda daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). MOS süresi berrak hücreli alt tipte 17,4 ay, berrak hücre dışı alt tipte ise 16,8 ay olup istatistiksel fark yoktu ($p=0,564$) (Şekil 1).

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre sağkalım incelendiğinde mOS iyi risk grubunda 69,1 ay, orta risk grubunda 11,1 ay ve kötü risk grubunda 6,8 ay olarak belirlendi. MSKCC risk skoruna göre risk durumu kötüleştikçe hayatta kalma süresi daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 2).

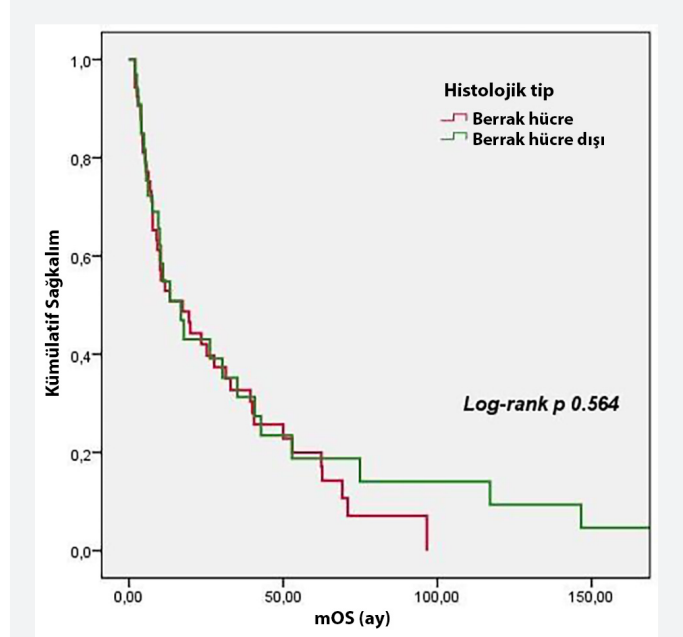
Karnofsky skoru >80 olan hastalarda mOS 32,9 ay, Karnofsky skoru <80 olan hastalarda 6,8 ay idi. Şekil 3'te görüldüğü gibi anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,001$). ECOG 0 olan hastalarda mOS 50 ay iken, ECOG 3 olan hastalarda 1,2 aya düştü.

Şekil 4'te görüldüğü gibi, ECOG performans skoru kötüleştikçe sağkalım anlamlı olarak kısaldı ($p<0,001$).

İleri evre hastaların sağkalım analizleri Tablo 3'te verilmektedir.

Sunitinib ve Pazopanib ile Tedavi Edilen Hastaların Sonuçları

TKİ (sunitinib, pazopanib) alan 114 hastanın genel özellikleri, medyan PFS (mPFS) ve mOS süreleri analiz edildi. Seksen



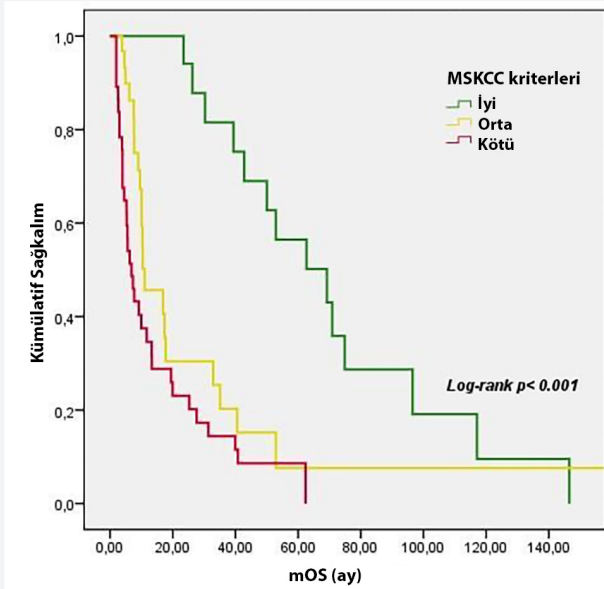
Şekil 1. Histolojik tipe göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

Tablo 2. Erken evre hastaların sağkalım analizi

	mDFS (ay) (%95 GA)	p değeri	mOS (ay) (%95 GA)	p değeri
Genel	47,5 (22,6-72,3)		82,5 (55,4-109,5)	
Cinsiyet			(Ortalama)	
Kadın	66,8 (40,8-92,9)	0,069	191,8±31	0,029
Erkek	32,6 (22,3-42,9)		82,3±6	
Evre				
1	79,2 (55,6-102,7)	0,001	131,3 (116,2-146,4)	0,002
2	47,9 (22-73,9)		69 ay (36,9-101,1)	
3	29,6 (6,6-52,5)		50,3 ay (34,2-66,5)	
ECOG PS			(Ortalama)	
0	72,8 (56,9-88,8)	0,001	105±6,9	0,020
1	22,3 (15,5-29,1)		100,3±20	
2	13,3 (0-64,8)		78,7±16,3	
Histolojik tip				
Berrak hücre	47,5 (26-69)	0,327	68,3 (51,7-84,9)	0,147
Berrak hücre dışı	59,1 (17,5-100,8)		135,7 (118-153,4)	

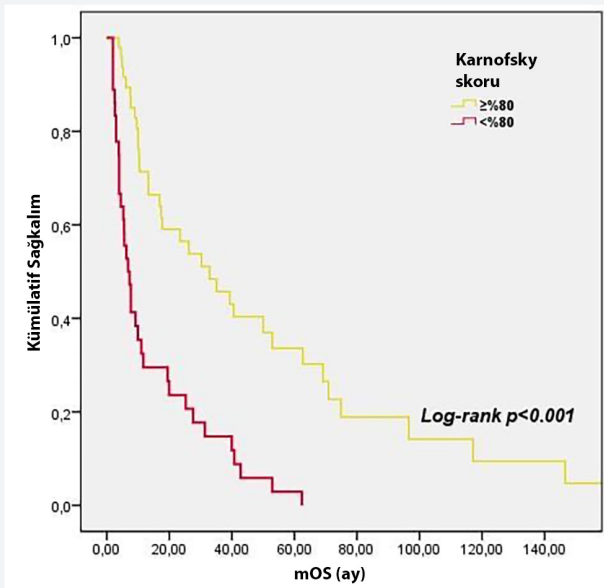
mDFS: Medyan hastalısız sağkalım, mOS: Medyan genel sağkalım, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

hastaya sunitinib, 34 hastaya ise pazopanib verildi. İki hastada (%2,8) CR, 24 hastada (%33,8) PR, 15 hastada (%21,1) SD, 30 hastada (%42,3) ilerleyici hastalık gözlemlendi. Pazopanib alan hastaların 8'inde (%27,6) PR, 8'inde (%27,6) SD, 10'unda (%44,8) ilerleyici hastalık gözlemlendi. Sunitinib alan 23 (%30,3) hastada, pazopanib alan 3 hastada (%8,8) yan etki ve ilacı tolere edememe nedeniyle doz değişikliği yapıldı.

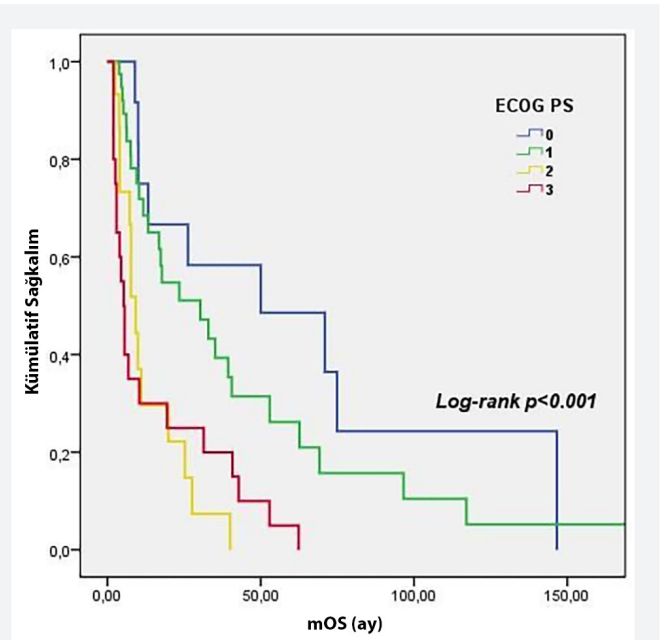


Şekil 2. MSKCC kriterlerine göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları



Şekil 3. Karnofsky skoruna göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4. ECOG PS'ye göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

Tablo 3. Evre 4 hastaların sağkalım analizi

	mOS (ay) (%95 GA)	p değeri
Genel	16,8 (8,4-25,3)	
Cinsiyet		
Kadın	9,9 (1-24,4)	0,049
Erkek	17,7 (1,8-33,6)	
Histolojik tip		
Berrak hücreli	17,4 (5,1-29,6)	0,564
Berrak hücre dışı	16,8 (8-25,6)	
Karnofsky skoru		
≥%80	32,9 (14,7-51)	<0,001
<%80	6,8 (4,4-9,2)	
MSKCC kriterleri		
lyi	69,1 (39,3-99,1)	<0,001
Orta	11,1 (3,9-18,2)	
Kötü	6,8 (4,3-9,4)	
ECOG PS		
0	50 (1-109)	<0,001
1	30,0 (11,8-48,8)	
2	9,2 (6,9-11,4)	
3	5,3 (2,8-7,7)	
Nefrektomi		
Evet	35,1 (6,7-63,5)	0,001
Hayır	9,5 (4-15)	

mOS: Medyan genel sağkalım GA: Güven Aralığı, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

Sunitinib kolunda herhangi bir derecede advers olay yaşayan hastaların sayısı anlamlı derecede yüksekti. Sunitinib kolunda en sık görülen advers olaylar yorgunluk, el-ayak deri reaksiyonu ve gastrointestinal yan etkilerdir. Pazopanib alan grupta en sık görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkiler, hematolojik yan etkiler ve yüksek arteriyel kan basıncıydı. Sunitinib alan 26 (%32,5) hastada, pazopanib alan 5 (%14,7) hastada hipotiroidizm gelişti. TKİ hastalarının özellikleri, tedavi yanıtı ve advers olay durumu Tablo 4'te gösterilmektedir. Sunitinib alan hastalarda mPFS 11,1 ay, mOS ise 18,1 aydı. Pazopanib verilen hastalarda mPFS 12,2 ay, mOS ise 17,4 aydı. Sunitinib ve pazopanib alan hastaların mPFS ve mOS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (mPFS $p=0,278$, mOS $p=0,403$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda RCC tanısı alan 202 hastanın DFS, OS ve prognostik faktörleri retrospektif olarak incelendi. Ek olarak, metastaz için birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib ile tedavi edilen hastalarda her iki ilacın etkinliği ve yan etkileri

analiz edildi. Çalışmaya hem erken evre (evre 1,2,3) hem de evre 4 hastalar dahil edildi ve analizler her iki grup için ayrı ayrı yapıldı. Yüz on beş erken evre hastadan 56'sında (%49) takip sırasında nüks/metastaz gelişti; mDFS 47,5 ay ve mOS 82,5 ay idi. Evre ilerledikçe ve ECOG performans puanı kötüleştikçe mDFS ve mOS önemli ölçüde azaldı. Cinsiyet ve histolojik alt tipler erken evre hastalarda sağkalımla ilişkili değildi. Evre 4 olan 86 hastada mOS 16,8 ay olup bu grupta mOS süresi kadınlarda, Karnofsky ve ECOG performans skorları kötü olanlarda, MSKCC risk skoru yüksek olanlarda ve nefrektomi ameliyatı olamayan hastalarda anlamlı olarak daha kısaydı.

Çalışmamızda sunitinib ve pazopanib alan hastalarda objektif yanıt oranları benzerdi. Sunitinib alan hastalarda mPFS 11,1 ay, mOS 18,1 ay, pazopanib alan hastalarda mPFS 12,2 ay ve mOS 17,4 ay olarak belirlendi. Sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Pazopanib ve sunitinib tedavilerinin etkinliğini araştıran birçok çalışma, her iki ilacın da metastatik RCC hastalarında PFS ve OS süreleri açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu bulmuştur. Pazopanib, sunitinib ile karşılaştırıldığında eşit etkinlik göstermiştir¹⁰⁻¹³. Etkinliği benzer olsa da, büyük ölçekli çalışmalar pazopanibin sunitinibe göre daha az yorgunluk ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir^{14,15}. Motzer ve ark.¹³ pazopanib tedavisinin sunitinib ile karşılaştırıldığında yorgunluk ve el-ayak deri reaksiyonu gibi bazı yan etkilerin görülme sıklığının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda sunitinib alan hastaların %30'unda doz değişikliği yaşanırken, pazopanib alan hastalarda bu oran %8 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Yan etki profilleri incelendiğinde gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler ve hipertansiyon her iki ajan için de benzerdi. Yorgunluk, el-ayak deri reaksiyonu ve hipotiroidizm sunitinib kolunda anlamlı derecede daha yaygındı.

RCC tanısı alan hastalarda prognozu tahmin etmek ve tedaviye karar vermek için çeşitli skorumalar sistemleri kullanılmış olmasına rağmen MSKCC skoru, RCC hastalarını prognostik gruplara ayırmak için en sık kullanılan sınıflandırmalardan biridir. MSKCC tanımlandıktan sonra prognozu öngörmedeki etkinliği çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır¹⁶. Ayrıca MSKCC skorunun berrak hücre dışı ve sarkomatoid tümörlerde de prognostik olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{17,18}. Çalışmamızda tanı sırasında metastatik olan ve MSKCC skoru ile takip sırasında metastaz gelişen hastaların analiz modelleriyle, prognostik özellikler ortaya çıkarıldı ve skor kötüleştikçe sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldı.

Berrak hücreli ve berrak hücre dışı histolojik alt tiplerin RCC'de prognoza etkisi tartışmalıdır. de Velasco ve ark.¹⁹ dört binden fazla hastayı kapsayan bir çalışmada berrak hücre dışı hastaların prognozunun daha kötü olduğunu ancak

Tablo 4. Sunitinib ve pazopanib verilen hastaların özellikleri, tedaviye yanıtları ve advers olay durumları

	Sunitinib n (%)	Pazopanib n (%)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	14 (17,5)	7 (20,6)	0,69
Erkek	66 (82,5)	27 (79,4)	
Tanıda evre			
1	12 (15)	4 (11,8)	0,13
2	15 (18,8)	2 (5,9)	
2	12 (15)	3 (8,8)	
4	41 (51,3)	25 (73,5)	
Histolojik tip			
Berrak hücre	49 (61,2)	25 (73,5)	0,14
Berrak hücre dışı	31 (38,8)	9 (26,5)	
Yanıt			
CR	2 (2,8)	0	0,689
PR	24 (33,8)	8 (27,6)	
SD	15 (21,1)	8 (27,6)	
PD	30 (42,5)	13 (44,8)	
Advers olaylar (her hangi evre)			
Yorgunluk	32 (40)	2 (6)	0,019
El-ayak deri reaksiyonu	23 (28,7)	3 (9)	
Hipertansiyon	11 (13,7)	4 (11,7)	
Gastrointestinal	14 (17,5)	6 (17,6)	
Hematolojik	11 (13,7)	4 (11,7)	
Endokrinolojik	12 (15)	3 (9)	
Hipotiroid	26 (32,5)	5 (14,7)	

CR: Tam yanıt, PR: Kısmi yanıt, SD: Sabit hastalık PD: Progresif hastalık

sarkomatoid diferansiyasyon oranının berrak hücreli grupta %1,2, berrak hücre dışı grupta ise %26 olduğunu bildirmişlerdir. Başka çalışmalar da berrak hücreli alt tipte prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir^{20,21}. Kromofob alt tip berrak hücre dışı karsinomlarda sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir²¹. Çalışmamızda erken evre berrak hücreli karsinomda mDFS 47,5 ay, mOS 68,3 ay, berrak hücre dışı grupta mDFS 59,1 ay, mOS 135,7 ay; OS berrak hücre dışı grupta sayısal olarak daha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Evre 4 hastalarımızda berrak hücreli ve berrak hücre dışı kollar arasında OS farkı yoktu. Literatürdeki bu farklılığın, berrak hücre dışı gruptaki hasta gruplarının heterojen olmasından, özellikle sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler ve toplayıcı kanal kökenli tümörlerden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

KPS ve ECOG PS, kanser hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için kullanılan yerleşik yöntemlerdir ve hasta sonuçlarını tahmin etmede önemlidir. Bu ölçekler hastaların klinik araştırmalara uygunluğunu belirlemek ve prognostik bilgi sağlamak için kullanılır. Karnofsky ve ECOG PS skorları güçlü bir korelasyona sahiptir ve iki ölçek arasında yüksek derecede bir uyum vardır, bu da bunların belirli bir dereceye kadar birbirlerinin yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir²². Hem Karnofsky performans puanı hem de ECOG PS için gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliğin çok düşük olması, klinik onkologların bu ölçekleri kullanarak yaptığı değerlendirmelerin, klinik araştırmalar için hasta seçiminde güvenilir olduğunu düşündürmektedir²³. Çalışmamızda hem erken evre hem de metastatik hastalarda her iki performans skorunun da prognostik değerini gösterdik ve performans skoru kötüleştikçe sağkalım sürelerinin anlamlı derecede kısalacağını ortaya koyduk. Performans durumunu göstermede her iki skorun da ilişkili olduğunu gözlemledik.

SONUÇ

Çalışmamızda RCC tanısı alan hastalarda prognostik faktörler araştırıldı ve sağkalım analizi yapıldı. Hastalık evresinin ve MSKCC risk skorunun prognostik olduğu ortaya konuldu. Ayrıca hastaların performans durumunu değerlendiren ECOG ve Karnofsky performans skorlarının prognostik değerleri gösterildi. Histolojik alt tipler arasında sağkalım farkı yoktu. Ayrıca metastatik birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib TKİ tedavilerinin mPFS ve mOS açısından benzer olduğunu, ancak pazopanibin her türlü yan etki derecesi açısından üstün olduğunu gösterdik. Bu çalışma, bazı ucuz ve kolay erişilebilir laboratuvar ve klinik değerlendirmelerin yanı sıra risk ve performans puanlamasının RCC hastalarında prognozu belirlemede değerli ve kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.03.2020 tarih 25 karar numarası ile izin alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.F.E., Dizayn: Ö.F.E., Veri Toplama veya İşleme: Ö.F.E., Analiz veya Yorumlama: Ö.F.E., M.K., Literatür Arama: Ö.F.E., Yazan: Ö.F.E.

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. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [12.05.2024].
2. Hanna KS. A review of checkpoint inhibitors in the management of renal cell carcinoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020;26:445-58.
3. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005;174:466-72.
4. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases *Am J Surg Pathol*. 2001;25:275-84.
5. Pichler R, Compérat E, Klatter T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, et al. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally, New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019;11:422.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.
7. Wu J, Ren Y, Xie J, Li, D. Targeting CTLA-4 in Cancer: Biological Insights with a Focus on Renal Cell Carcinoma. *Annals of Urologic Oncology*. 2022;5:68-74.
8. Díaz-Montero CM, Rini BI, Finke JH. The immunology of renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:721-35.
9. Kase AM, George DJ, Ramalingam S. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Biology to Treatment. *Cancers (Basel)*. 2023;15:665.
10. Frampton JE. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Target Oncol*. 2017;12:543-54.
11. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer*. 2016;65:102-8.
12. Beaumont, J., Salsman, J., Diaz, J., Deen, K., McCann, L., Powles, T., et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 122:1108-15.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 369;8:722-31.
14. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomised, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma:

- PISCES Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32:1417-8.
15. Frampton, JE. Pazopanib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Targeted Oncology*. 2017;12:543-54.
 16. Fiala O, Finek J, Poprach A, Melichar B, Kopecký J, Zemanova M, et al. Outcomes According to MSKCC Risk Score with Focus on the Intermediate-Risk Group in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with First-Line Sunitinib: A Retrospective Analysis of 2390 Patients. *Cancers*. 2020;12:808.
 17. Kim JK, Kim SH, Song MK, Joo J, Seo SI, Kwak C, et al. Application of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium and Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risk Models in Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Retrospective Study Using the Korean Metastatic Renal Cell Carcinoma Registry. *Cancer Res Treat*. 2019;51:758-68.
 18. Korenbaum C, Pierard L, Thiéry A, Story F, Lindner V, Lang H, et al. Treatments, Outcomes, and Validity of Prognostic Scores in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 20-Year Single-Institution Experience. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2018;16:e577-86.
 19. de Velasco G, McKay RR, Lin X, Moreira RB, Simantov R, Choueiri TK. Comprehensive Analysis of Survival Outcomes in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Treated in Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:652-60.
 20. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67:740-9.
 21. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20:2376-81.
 22. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1135-41.
 23. Roila F, Lupattelli M, Sassi M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. *Ann Oncol*. 1991;2:437-9.



Tip-1 Bipolar Bozukluk Hastalarında İşlevsel Olmayan Kişilik Bozukluğu İnançları, Tedavi Uyumu ve Yaşam Boyu İntihar Girişimleri

Dysfunctional Personality Disorder Beliefs, Treatment Adherence and Lifetime Suicide Attempts of Bipolar Disorder Patients Type-1

✉ Esat Fahri AYDIN¹, ✉ Hacer Akgül CEYHUN¹, ✉ Mine ŞAHİNGÖZ², ✉ Fatma TUYGAR OKUTUCU¹, ✉ Celaleddin KARTAL³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Özel Muayene, Sivas, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, kişiliğe özel işlevsel olmayan inançların, bipolar bozukluk (BB) tip-1 hastalarında intihar girişimi öyküsü ile ilişkili olarak psikiyatrik tedavi uyumuna etkisini belirlemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca hastaların ilaç uyumlarına ilişkin klinik özellikleri de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Hastalar, psikiyatrik tedavi uyumunu ve kişiliğe özel işlevsel olmayan inançları değerlendirmek için sırasıyla Morisky İlaç Uyum Ölçeği ve Kişilik İnanç Anketi-Kısa Formu kullanılarak tarandı (n=79).

Bulgular: Araştırmanın sonuçları, psikiyatrik ilaç tedavisine uyum sağlayan grubun 26 (%32,9) hastadan oluştuğunu, tedaviye uyumsuz grubun ise 53 (%67,1) hastadan oluştuğunu göstermektedir. İntihar girişimi öyküsü olan katılımcıların hem psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu hem de psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu olmayan grupta yüksek düzeyde kaçınmacı, bağımlı, histriyonik, paranoid ve borderline kişiliğe özel işlevsel olmayan inançları vardı (p<0,05). İlaç tedavisini yan etki nedeniyle bırakan hasta sayısı, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumsuz grupta, ilaç tedavisine uyumlu gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). BB'nin başlangıç yaşı, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu grupta, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumsuz gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Birinci derece akrabalarda psikiyatrik bozukluk öyküsü, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumsuz grupta, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,05).

Sonuç: Bu çalışma, intihar girişimi öyküsü olan BB tip-1 hastalarının farmakolojik tedavisinde kaçınmacı, bağımlı, histriyonik, paranoid ve borderline kişiliklere özel işlevsel olmayan inançların dikkate alınabileceğini göstermiştir. Bu çalışma tip-1 BB hastalarındaki işlevsel olmayan kişilik inançlarının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, intihar girişimi, ilaç uyumu, kişilik bozuklukları, başlangıç yaşı

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the effects of personality-specific dysfunctional beliefs on psychiatric treatment adherence of patients with bipolar disorder (BD) type-1 in relation to their suicide attempt history. Additionally, the clinical features of the patients related to that may influence medication adherence.

Materials and Methods: Patients were screened (n=79) using the Morisky Medication Adherence Scale, and the Personality Belief Questionnaire-Short Form to assess psychiatric treatment adherence and personality-specific dysfunctional beliefs, respectively.

Results: The results of the study show that the psychiatric medication treatment adherent group consisted of 26 (32.9%) patients, while the psychiatric medication treatment non-adherent group consisted of 53 (67.1%) patients. Participants with a history of suicide attempt had high dysfunctional beliefs specific to avoidant, dependent, histrionic, paranoid, and borderline personalities both in the psychiatric medication treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esat Fahri AYDIN, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel.: +90 442 344 73 62 E-posta: esatfahriaydin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0166-2076

Geliş tarihi/Received: 20.03.2024 Kabul tarihi/Accepted: 23.07.2024

Bu çalışma 8-11 Eylül tarihlerinde Belfast, Kuzey İrlanda'da düzenlenen EABCT 2021 Kongresi'nde, "Bipolar Bozukluk Tip-1 Hastalarında İşlevsel Olmayan Kişilik Bozukluğu İnançları, İntihar Girişimi Ve İlaç Uyumu" adıyla açık bildiri olarak sunulmuştur.



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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.

adherent and psychiatric medication non-adherent group ($p<0.05$). The number of patients who stopped their medication due to its side effects was significant higher in the psychiatric medication treatment non-adherent group than the psychiatric medication treatment adherent group ($p<0.05$). The age of onset of BD was significantly higher in the psychiatric medication treatment adherent group than in the psychiatric medication treatment non-adherent group ($p<0.05$).

Conclusion: This study showed that during the pharmacological management of BD type-1 patients with history of suicide attempt, dysfunctional beliefs specific to avoidant, dependent, histrionic, paranoid, and borderline personalities may be considered. This study highlights the importance of dysfunctional personality beliefs in type-1 BD patients.

Keywords: Bipolar disorder, suicide attempted, medication adherence, personality disorders, age of onset

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) ekonomik olarak maliyetli bir sağlık hizmeti olmasına rağmen, etkili tedavisi günlük psikiyatri pratiğinin en büyük sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. İlaç tedavisinin başarısı, hastanın toleransı, rejimin uygunluğu ve hepsinden önemlisi ilaca bağlılık gibi faktörlerden etkilenmektedir¹. Dünya Sağlık Örgütü (2014) ilaç uyumsuzluğunu "bir kişinin ilaç alma davranışının sağlık personelinin üzerinde mutabık kalınan tavsiyelerine uymaması durumu" olarak tanımlamaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, şizofreni, majör depresif bozukluk ve BB için ilaç uyumsuzluğu sırasıyla %56, %50 ve %44 olarak tespit edilmiştir². İleriye dönük gözlemsel bir çalışmada, ilaç uyumsuzluğu BB hastalarında daha fazla hastaneye yatış ve intihar girişimi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur³. Ayrıca, aynı çalışmada gösterildiği üzere, ilaca uyumsuz hastaların katlandığı maliyetler, ilaca uyumlu hastalarinkinden daha yüksektir³. İlaç tedavisine uyumsuzluk daha önce BB hastalarında yan etkilerle karşılaşma, içgörü sorunları, psikiyatrik ilaç kullanımında isteksizlik, madde kullanım öyküsü ve hastaneye yatış sayısı gibi bazı faktörlerle ilişkili bulunmuştur^{4,5}.

İntihar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl dünya çapında yaklaşık 800.000 kişi intihar sonucu hayatını kaybetmektedir⁶. İntihar sonucu ölüm, bireylerin ruh sağlığı üzerinde muazzam bir etkiye sahiptir⁷. İntihar, yalnızca intihar sonucu ölen kişinin ailesini değil, aynı zamanda intihar sonucu ölen kişiyle bağlantısı olan önemli bir grup insanı da etkilemektedir. Her bir intiharın, intihar sonucu ölen kişiyi tanıyan 135 kişiyi etkilediği gösterilmiştir⁸. Ayrıca, intihar ve psikopatoloji arasındaki ilişki yaygın olarak kabul edilmektedir⁹.

BB'ler genellikle diğer psikiyatrik bozukluklarla komorbiddir, bu da BB yönetimini zorlaştırır¹⁰. Kişilik bozuklukları, BB hastalarında yüksek oranda komorbiddir¹¹. Ötimik BB hastalarının sistematik bir incelemesinde, %41,2'sinde en az bir komorbid kişilik bozukluğu olduğu ve B kümesi kişilik bozukluklarının en yaygın kişilik bozukluğu kümesi olduğu görülmüştür. Ayrıca, borderline kişilik bozukluğu (%10,1) en yaygın kişilik bozukluğu alt tipi olarak tespit edilmiştir¹².

Kişilik bozuklukları, BB hastalarında intihar girişimlerini, tedavi sonuçlarını ve psikososyal işlevselliği olumsuz yönde etkilemektedir¹³⁻¹⁷. Kişilik bozuklukları ve intihar arasındaki ilişki daha önce de ortaya konmuştur. Yüksek ölüm oranları kişilik bozukluklarında intihar ile ilişkili olabilir^{18,19}. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, BB'de yaşam boyu intihar girişimi yaygınlığının %33,9 olduğunu göstermiştir²⁰.

Kişilik bozukluklarının etkisi, ilaç tedavisine uyumsuzluğu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu etki, BB hastalarında olumsuz klinik seyrin nedenlerinden biri olabilir²¹. BB'deki ilaç uyum sorunları daha önce kişilik bozukluğu komorbiditesi ile ilişkilendirilmiştir²². Ayrıca, bir takip çalışmasında borderline kişilik bozukluğu, BB'de antipsikotik tedaviye uyumsuzluğun bir öngörücüsü olarak bulunmuştur²³. Bunun yanı sıra, bu konudaki klinik araştırmaların sınırlı olması, daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir²⁴.

Bilişsel teoride belirtildiği gibi, bir kişilik bozukluğu, onu karakterize eden ve sürdüren işlevsel olmayan inançlarda ayırt edilir²⁵. İşlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançları, geçmiş ve güncel deneyimlere yönelik işlevsel olmayan tutumlar için açıklamalar sağlar²⁶. İşlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançlarının keşfedilmesi ve değiştirilmesi, kişilik bozukluklarının bilişsel-davranışçı psikoterapisinin ana hedefleri arasındadır. Mevcut çalışmada, işlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançları kişilik bozuklukları için bir ikame olarak kabul edilmektedir, çünkü inançların kendileri genellikle kişilik zorluklarına neden olmaktadır²⁷.

Bu çalışmanın öncelikli amacı, kişilik bozukluğu inançlarının, intihar girişimi öyküleriyle ilişkili olarak, bipolar bozukluk tip-1 (BB-1) hastalarının ilaç tedavisine uyumu üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ayrıca, katılımcıların klinik özelliklerinin ilaç tedavisine bağlılıklarıyla ilişkili olarak değerlendirilmesi de amaçlanmıştır. Yazarların bildiği kadarıyla bu çalışma, kişilik bozukluğu inançlarının intihar girişimi öyküleriyle ilişkili olarak BB-1 hastalarının ilaca bağlılıkları üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışma, Haziran 2017 ile Şubat 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Psikiyatri Poliklinikleri'nde takip edilen hastalarla gerçekleştirildi. Örneklem, aşağıdaki ölçütleri karşılayan 79 BB-1 hastasını içeriyordu: 18-65 yaş aralığında olmak, SCID-I^{28,29} ile BB-1 tanısı konmuş olmak ve en az sekiz haftadır Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HRSD) ≤ 7 puan almak³⁰ ve Young Mani derecelendirme ölçeğinin Türkçe versiyonuna göre BB'de ötimik olmak ≤ 5 puan almak³¹. Dışlama ölçütleri, zihinsel geriliğin varlığı, komorbid eksen 1 ve hastaların genel sağlık durumunu etkileyen tıbbi bir hastalığın varlığıydı.

Gerekli onay Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 21, tarih: 09.06.2017) alındı. Çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmanın amaçları ile ilgili gerekli sosyo-demografik ve klinik verileri elde etmek için bir form geliştirildi.

Morisky İlaç Uyumu Ölçeği

Katılımcıların ilaç uyumu, Morisky ve ark.³²⁻³⁴ tarafından oluşturulan MMAS kullanılarak değerlendirildi. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği değerlendirildi³⁵. Ölçek, hastaların ilaca uyumu hakkında dört maddeden oluşmaktadır. Hasta tüm maddelere "hayır" cevabını veriyorsa ilaç uyumu yüksek kabul edilir. Hasta bir veya iki maddeye "evet" cevabını veriyorsa ilaç uyumu orta düzeydedir. Hasta üç veya dört maddeye "evet" cevabını veriyorsa ilaç uyumu zayıftır. Mevcut çalışmada, zayıf ve orta düzeyde ilaç uyumu olan hastalar ilaç uyumu olmayan, yüksek ilaç uyumu olan hastalar ise ilaç uyumu olan olarak gruplandırılmıştır³⁶.

Kişilik İnanç Anketi-Kısa Form

Butler ve ark.³⁷ tarafından geliştirilen PBQ-SF, kişilik bozukluğuyla ilişkili işlevsel olmayan inançları değerlendirmek için oluşturulmuş bir öz değerlendirme aracıdır. PBQ-SF, on kişilik bozukluğuyla ilişkili inançları değerlendirir: Paranoid, şizoid, antisosyal, borderline, histrionik, narsistik, kaçınmacı, bağımlı, obsesif-kompulsif ve pasif-agresif. PBQ-SF'de, katılımcılardan 0= Hiç inanmıyorum ile 4= Tamamen inanıyorum arasında değişen 5 puanlık bir ölçekte 65 ifadeyi derecelendirmeleri istenir. Ölçekte yer alan tüm kişilik bozukluğu inançlarının toplam puanları 0 ile 28 arasında değişir. Yüksek puan, yüksek düzeyde işlev bozukluğunu gösterir. PBQ-SF'nin Türkiye'de güvenilirlik ve geçerlilik çalışması vardır³⁸.

İstatistiksel Analiz

Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi: İstatistiksel analiz için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (SPSS) istatistik 20.0 yazılımı kullanıldı. İlaç uyumu olan ve olmayan grupların sosyo-demografik özellikler ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması Pearson

ki-kare testi ve bağımsız örneklem t-testi ile yapıldı. Pearson ki-kare testi nominal değişkenler kullanırken, bağımsız örneklem t-testi sürekli değişkenler kullandı. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, verilerin normal dağılımını değerlendirmek için çarpıklık ve basıklık değerleri incelendi. Ayrıca, hastaların sosyo-demografik özellikleri ve klinik özellikleri ortalama \pm standart sapma ve yüzdeler (%) olarak sunuldu. Bu çalışmada, 0,05'in altındaki p değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

İki Yönlü Çok Değişkenli Varyans Analizi Testi: BB-1 hastalarının işlevsel olmayan kişilik inançlarının ilaç uyumu ve intihar girişimi geçmişine göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için MANOVA kullanıldı. Test, ilaç uyumu ve intihar girişimi bağımsız değişkenler ve pasif-agresif, bağımlı, obsesif-kompulsif, anti-sosyal, narsistik, histrionik, şizoid, paranoid, borderline ve kaçınan kişilik inançları puanları bağımlı değişkenler olarak kullanılarak yürütülmüştür. MANOVA parametrik bir test olup, verilerin analizinden önce bazı varsayımların karşılanmasını gerektirir. Bu doğrultuda, testten önce tüm varsayımlar kontrol edilmiş ve karşılanmıştır.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı $34,49 \pm 12,37$ yılıdır. Hastaların 34'ü (%43,0) kadın, 45'i (%57,0) erkektir. Ortalama eğitim yılı sayısı $11,56 \pm 3,77$ 'ydi. Hastaların 41'inde (%51,9) psikotik özellikler vardı ve 13'ünde (%16,5) tıbbi öykülerinde en az bir intihar girişimi vardı. BB'nin ortalama başlangıç yaşı $24,62 \pm 7,78$ yılıdır.

İlaç uyumu olan ve olmayan gruplar MMAS'ye göre oluşturuldu. İlaç uyumu olan grup 26 (%32,9) hastadan, ilaç uyumu olmayan grup ise 53 (%67,1) hastadan oluşuyordu. Tablo 1'de bu iki grubun sosyo-demografik ve klinik özellikler ile hastalık seyri açısından karşılaştırması gösterilmektedir. Eğitim yılı açısından ilaç uyumu olmayan grubun eğitim yılı, ilaç uyumu olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti ($t = -2,26$, $p = 0,02$). İlaç uyumu olan grupta BB başlangıç yaşı, ilaç uyumu olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($t = 2,13$, $p = 0,04$). Tablo 1'de diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

İlaç uyumu olan grupta hastaların %46,2'si ($n = 12$) ilaç yan etkileri yaşadığını bildirirken, ilaç uyumu olmayan gruptaki hastaların %67,9'u ($n = 36$) aynı şeyi bildirdi. İstatistiksel olarak, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($X^2: 3,46$, $p = 0,06$). Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma açısından, ilaç uyumu olmayan grupta hasta sayısı ($n = 10$, %12,7) ilaç uyumu olan gruptan ($n = 0$, %0,0) anlamlı olarak daha fazlaydı ($X^2: 5,61$, $p = 0,02$).

Birinci derece akrabalarda BB öyküsü iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi (ilaç uyumu olan grupta $n = 1$, %3,8; ilaç uyumu olmayan grupta $n = 9$, %17,3) ($X^2: 2,81$,

$p=0,15$). Ancak birinci derece yakınlarında psikiyatrik bozukluk öyküsünün olması, ilaç uyumu olmayan grupta ($n=25$, %48,1), ilaç uyumu olan gruptan ($n=6$, %23,1) istatistiksel olarak daha yüksekti ($X^2: 4,52$, $p=0,03$).

Tüm hastalarda, kaçınmacı kişilik inanç puanlarının ortalaması ($14,20\pm 5,93$) en yüksek, histrionik kişilik inanç puanlarının ortalaması ise ($6,96\pm 5,61$) tüm kişilik bozukluğu inanç puanları arasında en düşüktü (Şekil 1). Her iki grupta da, kaçınmacı kişilik inanç puanlarının ortalaması, uyumlu grupta ($14,57\pm 5,31$) uyumsuz gruptan ($14,01\pm 6,25$) daha yüksekti ve histrionik kişilik inanç puanlarının ortalaması, uyumlu grupta ($6,84\pm 5,78$) uyumsuz gruptan ($7,01\pm 5,58$) daha düşüktü (Şekil 2). İntihar girişimi öyküsü olan grupta, kaçınmacı kişilik inanç puanlarının ortalaması ($16,76\pm 6,12$) en yüksek, narsistik kişilik inanç puanlarının ortalaması ise ($9,07\pm 7,15$) en düşüktü. İntihar girişimi öyküsü olmayan grupta histrionik kişilik bozukluğu inançlarının ortalaması en düşük ($6,27\pm 5,21$), kaçınmacı kişilik inanç puanlarının ortalaması ise en yüksek ($13,69\pm 5,81$) bulundu (Şekil 3). İlaç uyumu olan ve olmayan

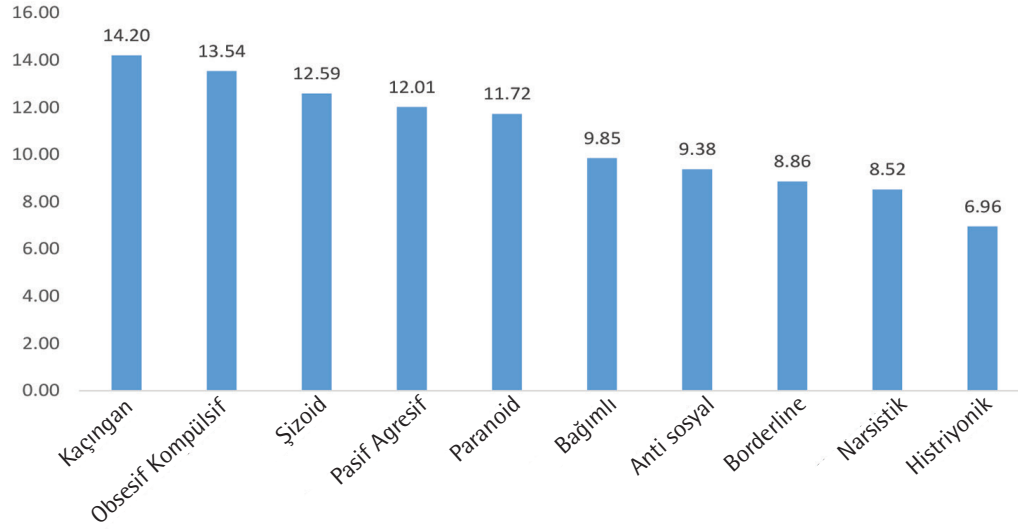
hastaların intihar girişimi öyküsüne göre işlevsel olmayan kişilik inanç puanlarının ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 2'de sunuldu.

Hastaların işlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançlarının ilaç uyumu ve intihar girişimi öyküsüne göre değerlendirilmesi için MANOVA yapıldı. MANOVA, ilaç uyumu için anlamlı çok değişkenli ana etki gösterdi [$F_{(10,66)} = 3,500$, $p=0,001$, Wilks' $\Lambda = 0,653$]. Ancak, MANOVA'da tek değişkenli düzeyde ilaç uyumu açısından kişilik bozukluğu inançları arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 3). Ayrıca, intihar girişimi öyküsü için anlamlı çok değişkenli ana etki vardı [$F_{(10,66)} = 4,290$, $p= 0,000$, Wilks' $\Lambda = 0,606$]. Tablo 3'te sunulduğu gibi, MANOVA'da kaçınmacı, bağımlı, histrionik, paranoid ve borderline kişilik bozukluğu inançları tek değişkenli düzeyde intihar girişimi öyküsü açısından farklılaşmıştır. Bu sonuçlar ışığında, intihar girişimi öyküsü olan hastaların kaçınmacı, bağımlı, histrionik, paranoid ve borderline kişilik bozukluğu inançları hem ilaç uyumu olan hem de olmayan grupta anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

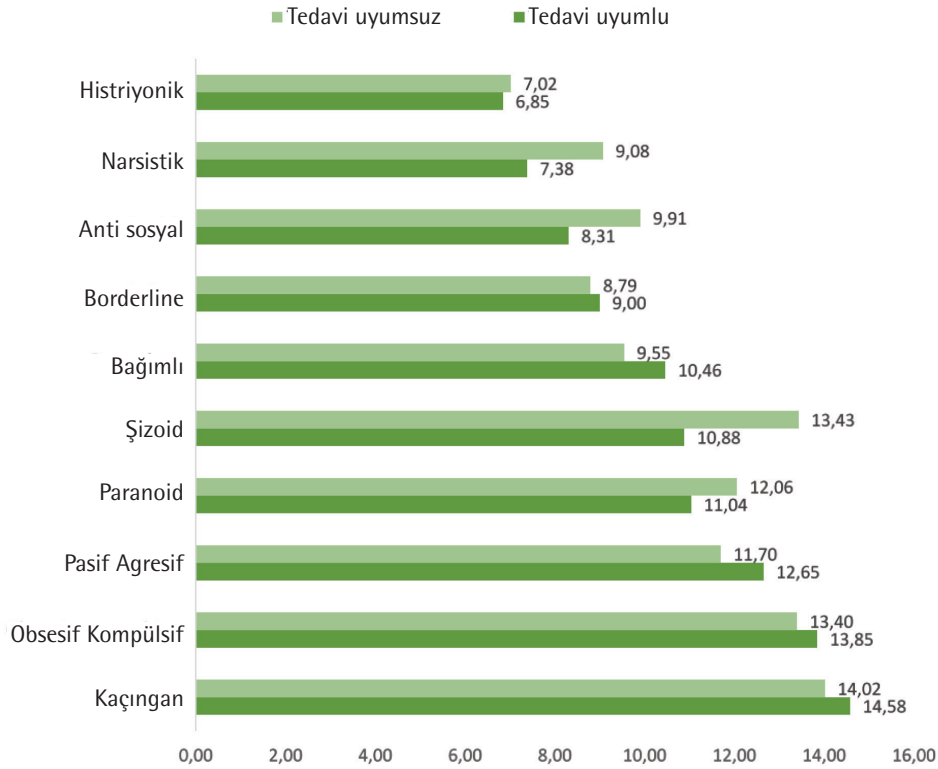
Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri

Değişken	İlaç uyumlu (n=26)	İlaç uyumsuz (n=53)	Test	p değeri
Hastalığın başlangıç yaşı, ortalama \pm SS	37,61 \pm 14,32	32,96 \pm 11,13	t=4,05	0,15 ^b
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	10 (61,5)	29 (54,7)	X ² : 2,1	0,56 ^a
Erkek	16 (38,5)	24 (45,3)		
Nedeni durum, n (%)				
Bekar	11 (42,3)	25 (47,2)	X ² : 0,17	0,91 ^a
Evli	14 (53,8)	26 (49,1)		
Boşanmış	1 (3,8)	2 (3,8)		
Eğitim süresi, ortalama \pm SS	10,23 \pm 3,72	12,22 \pm 3,65	t=-2,26	0,02^b
Başlangıçtaki yaş, ortalama \pm SS	27,69 \pm 10,11	23,11 \pm 5,89	t=2,13	0,04^b
Hastaneye ilk yatış yaşı, ortalama \pm SS	28,33 \pm 9,56	24,16 \pm 5,48	t=1,96	0,058 ^b
Toplam atak sayısı, ortalama \pm SS	2,96 \pm 1,88	7,22 \pm 19,39	t=-1,11	0,26 ^b
Psikotik özellik öyküsü, n (%)				
Yok	10 (38,5)	28 (52,8)	X ² : 1,44	0,23 ^a
Var	16 (61,5)	25 (47,2)		
Hastaneye yatış sayısı, ortalama \pm SS	2,11 \pm 1,42	1,71 \pm 1,68	t=1,04	0,29 ^b
Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği-17 puanları, ortalama \pm SS	2,15 \pm 1,51	2,18 \pm 2,07	t=-0,07	0,94 ^b
Young mani derecelendirme ölçeği puanları, ortalama \pm SS	0,30 \pm 0,78	0,47 \pm 1,08	t=-0,68	0,49 ^b
İntihar girişimi, n (%)				
Yok	22 (84,6)	44 (83)	X ² : 0,03	1,00 ^a
Var	4 (15,4)	9 (17)		
İntihar girişimi sayısı, ortalama \pm SS	0,19 \pm 0,49	0,39 \pm 1,06	t=-0,92	0,35 ^b
Birinci derece akrabalarda psikiyatrik bozukluk öyküsü, n (%)	25 (48,1)	6 (23,1)	X ² : 4,52	0,03

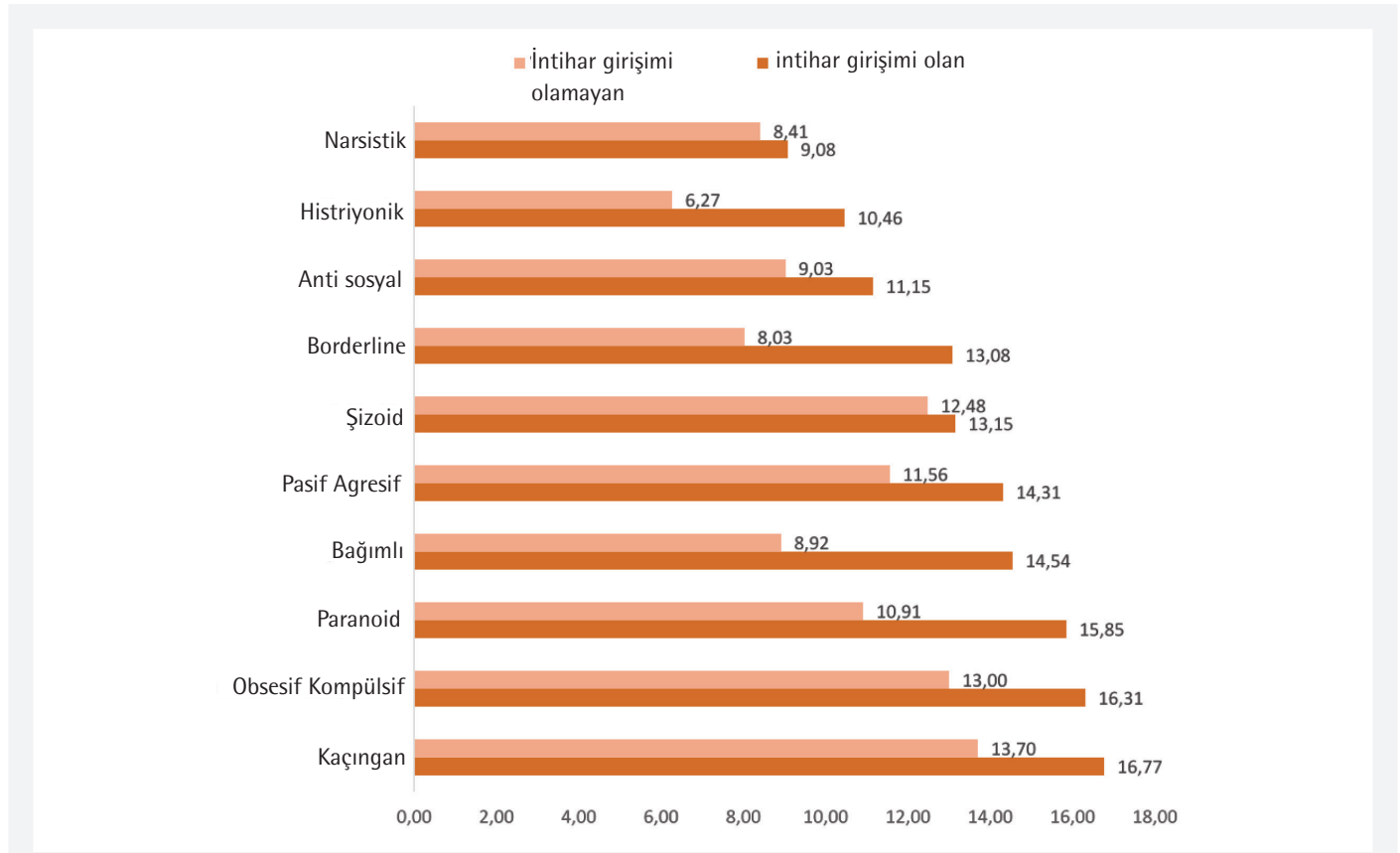
Önemli bulgular koyu olarak belirtilmiştir. ^aPearson ki kare test, ^bBağımsız örneklem t-testi, SS: Standart sapma



Şekil 1. Kişilik inanç anketi-kısa formu alt ölçeklerinde tüm hastaların ortalama puanları



Şekil 2. Kişilik inanç anketi-kısa form alt ölçeklerinde hastaların ilaç uyumuna göre aldıkları puan ortalamaları



Şekil 3. Kişilik inançları anketi-kısa formu alt ölçeklerinde hastaların intihar girişimine göre aldıkları puan ortalamaları

Tablo 2. Katılımcıların kişilik inanç anketi-kısa form puanlarının tanımlayıcı istatistikleri			
Kişilik inanç anketi-kısa form alt ölçeği	İntihar girişimi öyküsü	İlaç uyumlu	İlaç uyumsuz
Kaçınan	Pozitif	20,00±1,82	15,33±6,89
	Negatif	13,59±5,15	13,75±6,17
Bağımlı	Pozitif	18,00±4,69	13,00±7,44
	Negatif	9,09±5,97	8,84±5,76
Pasif agresif	Pozitif	17,25±3,77	13,00±6,76
	Negatif	11,81±5,73	11,43±5,14
Obsesif kompulsif	Negatif	18,50±7,54	15,33±9,61
	Pozitif	13,00±7,58	13,00±6,99
Antisosyal	Negatif	10,25±8,18	11,55±8,15
	Pozitif	7,95±5,70	9,56±6,69
Narsistik	Negatif	6,00±1,82	10,44±8,29
	Pozitif	7,63±4,38	8,79±5,93
Histriyonik	Negatif	13,25±4,71	9,22±6,97
	Pozitif	5,68±5,24	6,56±5,23
Şizoid	Negatif	10,50±8,10	14,33±7,10
	Pozitif	10,95±5,13	13,25±6,21
Paranoid	Negatif	16,00±3,55	15,77±7,91
	Pozitif	10,13±6,72	11,29±6,56
Borderline	Negatif	13,75±2,21	12,77±6,61
	Pozitif	8,13±5,47	7,97±5,77

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur

Tablo 3. İlaç uyumu ve intihar girişimi öyküsüne göre PBQ-SF alt ölçek puanlarının iki yönlü çok değişkenli varyans analizi testi ile değerlendirilmesi

Etki	PBQ-SF alt ölçeği	F	p değeri
Ana etki: İlaç uyumu	Kaçıngan	1,373	0,245
	Bağımlı	1,792	0,185
	Pasif agresif	1,679	0,199
	Obsesif kompulsif	0,415	0,521
	Antisosyal	0,445	0,507
	Narsistik	2,215	0,141
	Histriyonik	0,779	0,380
	Şizoid	2,332	0,131
	Paranoyak	0,046	0,831
	Borderline	0,092	0,762
Ana etki: İntihar girişimi öyküsü	Kaçıngan	4,316	0,041
	Bağımlı	11,101	0,001
	Pasif agresif	3,827	0,054
	Obsesif kompulsif	2,540	0,115
	Antisosyal	0,959	0,331
	Narsistik	0,000	0,997
	Histriyonik	8,253	0,005
	Şizoid	0,025	0,876
	Paranoyak	5,593	0,021
	Borderline	7,804	0,007
Ana etki: İlaç uyumu intihar girişimi öyküsü	Kaçıngan	1,574	0,214
	Bağımlı	1,467	0,230
	Pasif agresif	1,166	0,284
	Obsesif kompulsif	0,415	0,521
	Antisosyal	0,005	0,944
	Narsistik	0,761	0,386
	Histriyonik	1,907	0,171
	Şizoid	0,147	0,703
	Paranoid	0,100	0,753
	Borderline	0,048	0,828

Önemli bulgular koyu olarak belirtilmiştir. PBQ-SF: Kişilik inanç anketi-kısa form

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada, BB-1 hastalarında ilaç uyumsuzluğu oranının %67,1 ve intihar girişimi öyküsünün %16,5 olduğu bulunmuştur. Kaçıngan kişilik inanç puanları en yüksek, histrionik kişilik inanç puanları ise bu çalışmadaki katılımcılar arasında en düşüktü. İntihar girişimi öyküsü olan BB-1 hastaları, hem ilaca psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu hem de bağlı olmayan gruplarda daha yüksek kaçınmacı, psikiyatrik ilaç tedavisine uyumlu olmayan, histrionik, paranoid ve borderline kişilik bozukluğu inançları gösterdi.

Mevcut örnekte, ilaç uyumsuzluğu oranı %67,1 idi. Literatür, BB'de ilaç uyumsuzluğu oranının yaklaşık %50 olarak bildirildiğini göstermektedir³⁹. Sekiz ülkeyi kapsayan bir klinik

çalışmada, BB'li hastaların %57'sinin tedaviye uyum sorunları vardı⁴⁰. Mevcut örneğin yüksek uyumsuzluk oranı (%67,1) ile önceki çalışmaların sonuçları arasındaki farklar, kullanılan çeşitli örnek özelliklerine ve değerlendirme araçlarına bağlı olabilir. Bunun yanı sıra, bu klinik çalışmadaki gibi ilaç uyumu için aynı değerlendirme aracı kullanılarak Türkiye'de yürütülen bir klinik çalışmada, BB-1 hastalarında benzer bir ilaç uyumsuzluğu oranı (%67,5) bulunmuştur³⁶.

Kişilik patolojisi açısından, kaçınmacı kişilik bozukluğu inançları puanları, mevcut çalışmada tüm örneklem arasında en yüksek olarak bulundu. Daha önce, küme B ve C özelliklerinin BB'de küme A bozukluklarından daha sık olduğu tespit edildi^{41,42}. İyileşen BB hastalarında, küme B

ve C bozuklukları küme A'dan benzer şekilde daha sıkı ve borderline kişilik bozukluğu en sık görülen komorbid kişilik bozukluğu¹². Hem ayaktan hem de yatan hastalar üzerinde yapılan çalışmaları içeren başka bir meta-analizde, kişilik bozukluklarının sıklığını karşılaştırırken obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu ilk sırada yer aldı⁴².

Bu örnekte, katılımcıların %16,5'inin intihar girişimi öyküsü vardı. Başka bir çalışmada remisyondaki BB-1 hastalarında %40,8 oranında intihar girişimi öyküsü bulunmuştur⁴³. Yüz bir çalışmanın yer aldığı kapsamlı bir raporda BB hastalarının %31,1'inin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu bulunmuştur⁴⁴. Ayrıca aynı çalışmada küçük örneklem büyüklüğünün ve kısa maruz kalma sürelerinin BB'de intihar riskini yükseltmiş olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca intihar girişimlerinin yaşam boyu yaygınlığının coğrafi bölgeyle ilişkili olduğu ve coğrafi farklılıkların sonuçlar üzerinde etkili olabileceği varsayılmıştır²⁰.

Mevcut örnekte, B ve C kümelerindeki (kaçınan, bağımlı, histrionik, borderline) kişilik bozukluğu inançları ile A kümesindeki paranoid kişilik bozukluğu inançları, intihar girişimi geçmişiyle anlamlı şekilde ilişkiliydi. On yıllık bir takip çalışmasında, borderline ve narsisistik kişilik bozukluklarının intihar girişimleriyle ilişkili olduğu tespit edildi⁴⁵. B kümesi kişilik bozukluğu komorbiditesi, iyileşmiş BB-1 katılımcılarında intihar girişimleriyle ilişkiliydi⁴². B kümesi kişilik bozuklukları ile intihar girişimi arasındaki ilişki yaygın olarak kabul edilmektedir; ancak çalışmalar arasında sonuçlarda bazı farklılıklar vardır. Hem unipolar hem de BB'leri inceleyen bir çalışmada yalnızca C kümesi kişilik bozuklukları intihar girişimleriyle anlamlı şekilde ilişkiliydi⁴⁶. Başka bir çalışmada, paranoid, bağımlı, narsisistik, borderline ve histrionik kişilik bozukluğu inançlarının intihar girişimleriyle ilişkili olduğu bildirildi²⁶. Bu çalışmada, mevcut çalışmayla aynı kişilik inancı değerlendirme aracı kullanıldı. Söz konusu sonuçlar göz önüne alındığında, intihar riskini değerlendirirken sadece B kümesi kişilik bozukluğu özelliklerine değil, aynı zamanda C kümesi ve paranoid kişilik bozukluğu özelliklerine de odaklanılması gerektiği düşünülmektedir.

Yüksek eğitim düzeyinin çoğunlukla BB'de daha iyi ilaç uyumu sonuçlarına yol açtığı düşünülmektedir^{47,48}. Aksine, lityum tedavisi gören BB-1 hastalarıyla yapılan bir çalışmada, ilaç uyumu olan ve olmayan gruplar arasında eğitim yılları açısından bir fark bulunmamıştır⁴⁹. Mevcut çalışmada, uyumsuz grubun eğitim düzeyleri uyumlu gruptan daha yüksekti. Önceki bulgularla tutarsızlık, bu çalışmanın örneklem özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Farklı nüfus özellikleri ve yetersiz psikoeğitim, eğitim düzeyi ile ilaç uyumu arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut çalışmanın sonuçlarına katkıda bulunmuş olabilir. Bununla birlikte, eğitimin ilaç uyumu üzerindeki etkisi gelecekteki çalışmalarda dikkate alınmalıdır.

BB'nin seyri ile ilgili olarak, sonuçlar, mevcut çalışmada ilaç uyumu olmayan grupta başlangıç yaşının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir. BB'nin erken başlangıcının ilaç uyumuyla yalnızca bazı çalışmalarda ilişkili olduğu gösterilmiştir^{50,52}. Bozukluğun seyri, erken başlangıç ve ilaç uyumu birbirini karşılıklı olarak etkileyebilir. Daha derin açıklamalar için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlaçla ilişkili yan etkiler, ilaç uyumuna önemli katkıda bulunanlardan biri olarak kabul edilir². Aksine, önceki raporlar, klinisyenlerin BB'li hastalardan daha az ilaç uyumu üzerindeki yan etkilerin nedenselliğine dikkat ettiğini belirtmektedir⁴⁰. Ek olarak, öncelikle klinisyenleri (örneğin; hipotiroidizm, diabetes insipidus, hiperkalsemi) ve BB'li hastaları (örneğin; kilo alımı, titreme, bilişsel bozukluk ve sedasyon) ilgilendiren yan etkilerin farklı olduğu bildirilmiştir⁵³. Önceki bulgulara uygun olarak, bu çalışma, bağılı grubun yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma geçmişi, bağılı olmayan gruptan önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur. İlaçla ilişkili yan etkiler üzerine yapılan çalışmalar, bunu daha iyi anlamak ve hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için çok önemlidir. Bu nedenle, yan etkilerin BB'li hastalar üzerindeki etkileri, klinik uygulamalarda farklı bakış açılarının oluşturulmasını gerektirmektedir.

BB aile öyküsünün psikoeğitim programlarına uyumlu ilişkili olduğu görülmüştür⁵⁴. BB'li hastalarla yapılan farklı çalışmalarda BB aile öyküsünün ilaç uyumu üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır^{49,52}. Bu çalışmada ilaç uyumu ile psikiyatrik bozukluğun aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ancak BB aile öyküsü ile ilişkisi saptanmamıştır. İlginç bir şekilde, sistematik bir incelemede BB aile öyküsünün pediatrik BB hastalarında ilaç uyumunu etkileyen bir faktör olduğu belirlenmiştir⁵⁵. Aile öyküsü ile ilgili yukarıda belirtilen sonuçlar göz önüne alındığında, BB veya psikiyatrik bozukluk aile öyküsünün BB hastalarının uyumu üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu klinik çalışmanın sınırlılıklarının vurgulanması gerekir. İlk olarak, katılımcıların birçok karmaşık hastanın kaydedildiği üçüncü basamak bir hastaneden alınması sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. İkinci olarak, mevcut çalışmada ilaç uyumunu değerlendirmek için kullanılan MMAS bir öz bildirim değerlendirme aracıdır. Üçüncüsü, nispeten küçük örneklem boyutu sonuçları sınırlamaktadır. Dördüncüsü, hastaların kullandığı farmakolojik ajanlar değerlendirilmemiştir. Beşincisi, yalnızca ötimik hastaların dahil edilmesi mevcut çalışmanın sonuçlarının genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Mevcut çalışmanın konularını dikkate alan daha ileri bir çalışma, BB-1 hastaları ile atakları sırasında gerçekleştirilecektir. Altıncısı, mevcut çalışmaya yalnızca BB-1 hastaları dahil edilmiştir. Siklotimik veya BB tip-2 gibi diğer BB hastalarının

dışlanması sınırlamalar yaratmış olabilir. Son olarak, madde kullanım bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi eşlik eden psikiyatrik tanılarının dışlanması, bu çalışmanın genellenabilirlik sorunlarına katkıda bulunmuş olabilir.

SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla, bu klinik çalışma, BB-1'li hastaların önceki intihar girişimleriyle ilişkili olarak ilaç uyumu üzerindeki işlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançlarının etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışma, intihar girişimi öyküsü olan hastaların hem ilaç uyumu olan hem de olmayan gruplarda daha yüksek kaçınmacı, bağımlı, histrionik, paranoid ve borderline kişilik bozukluğu inançları sergilediğini göstermiştir. Bu çalışma, BB-1 ve intihar girişimi öyküsü olan hastalarda kaçınmacı, bağımlı, histrionik, paranoyak ve borderline kişilik özelliklerinin değerlendirilmesinin çok önemli olduğunu ileri sürmektedir. Ek olarak, ilaçla ilişkili yan etkiler, BB-1'in erken başlangıç yaşı ve psikiyatrik bozukluk aile öyküsü, BB-1'li hastaların ilaç uyumunu etkileyebilir. İntihar girişimi öyküsüyle ilişkili olarak ilaç uyumu üzerindeki işlevsel olmayan kişilik bozukluğu inançlarının katkılarını anlamak için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 21, tarih: 09.06.2017).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.F.A., H.A.C., M.Ş., F.T.O., C.K., Dizayn: E.F.A., H.A.C., M.Ş., F.T.O., C.K., Veri Toplama veya İşleme: E.F.A., F.T.O., C.K., Analiz veya Yorumlama: E.F.A., Literatür Arama: E.F.A., Yazan: E.F.A., H.A.C., M.Ş., F.T.O., C.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

- García S, Martínez-Cengotibengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36:355-71.
- Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9:17.
- Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res*. 2011;190:110-4.

- Girone N, Cocchi M, Achilli F, Grechi E, Vicentini C, Benatti B, et al. Treatment adherence rates across different psychiatric disorders and settings: findings from a large patient cohort. *Int Clin Psychopharmacol*. 2024.
- Mert DG, Turgut NH, Kelleci M, Semiz M. Perspectives on reasons of medication nonadherence in psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:87-93.
- Organization WH. Preventing suicide: A global imperative. World Health Organization; 2014.
- Sher L, Oquendo MA. Suicide: An Overview for Clinicians. *Med Clin North Am*. 2023;107:119-30.
- Cerel J, Brown MM, Maple M, Singleton M, van de Venne J, Moore M, et al. How Many People Are Exposed to Suicide? Not Six. *Suicide Life Threat Behav*. 2019;49:529-34.
- Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:74.
- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18008.
- Fan AH, Hassell J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2008;6:1794-803.
- Bezerra-Filho S, Galvão-de Almeida A, Studart P, Rocha MV, Lopes FL, Miranda-Scippa A. Personality disorders in euthymic bipolar patients: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2015;37:162-7.
- Uçok A, Karaveli D, Kundakçı T, Yazıcı O. Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders. *Compr Psychiatry*. 1998;39:72-4.
- Dunayevich E, Sax KW, Keck PE Jr, McElroy SL, Sorter MT, McConville BJ, et al. Twelve-month outcome in bipolar patients with and without personality disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:134-9.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549-55.
- Loftus ST, Jaeger J. Psychosocial outcome in bipolar I patients with a personality disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194:967-70.
- Tan RE, Erim BR, Üstün N, Üney R. Effects of comorbid personality disorders in bipolar type I disorder patients to disease course. *Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019;20:237-44.
- Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet*. 2015;385:717-26.
- Hiroeh U, Appleby L, Mortensen PB, Dunn G. Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. *Lancet*. 2001;358:2110-2.
- Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e63.
- Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. *CNS Drugs*. 2016;30:819-35.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549-55.
- Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Valtonen H, Isometsä E. Predictors of adherence to psychopharmacological and psychosocial treatment in bipolar I or II disorders - an 18-month prospective study. *J Affect Disord*. 2014;155:110-7.
- Murru A, Pacchiarotti I, Amann BL, Nivoli AM, Vieta E, Colom F. Treatment adherence in bipolar I and schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord*. 2013;151:1003-8.
- Kart A, Yucens B. Personality Beliefs in Obsessive-Compulsive Disorder: How Are They Related to Symptom Severity? *Psychiatry Investig*. 2020;17:822-8.
- Ghahramanlou-Holloway M, Lee-Tauler SY, LaCroix JM, Kauten R, et al. Dysfunctional personality disorder beliefs and lifetime suicide attempts

- among psychiatrically hospitalized military personnel. *Compr Psychiatry*. 2018;82:108-14.
27. Beck AT, Davis DD, Freeman A. *Cognitive therapy of personality disorders*. Guilford Publications; 2015.
28. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. Adaptation to Turkish and reliability of Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I disorders. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:33-6.
29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
30. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi*. 1996;4:251-9.
31. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13:107-14.
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
33. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, Langer M. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*. 1990;17:253-67.
34. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:348-54.
35. Bahar G, Savaş HA, Ünal A, Savaş E, Kaya H, Bahar A. Reliability and validity of the Morisky Medication Adherence Scale for bipolar mood disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2014;15:141-9.
36. Buturak SV, Emel EB, Koçak OM. The effect of temperament on the treatment adherence of bipolar disorder type I. *Nord J Psychiatry*. 2016;70:176-82.
37. Butler AC, Beck AT, Cohen LH. The personality belief questionnaire-short form: Development and preliminary findings. *Cognitive therapy and research*. 2007;31:357-370.
38. Taymur İ, Türkçapar MH, Örsel S, Sargın E, Akkoyunlu S. Kişilik İnanç Ölçeği-Kısa Formunun (KİÖ-KTF) Türkçe Çevirisinin Üniversite Öğrencilerinde Geçerlilik, Güvenilirliği. *Klin Psikiyatr*. 2011;14:199-209.
39. Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:349-63.
40. Vieta E, Azorin JM, Bauer M, Frangou S, Perugi G, Martinez G, et al. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J Affect Disord*. 2012;143:125-30.
41. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord*. 2003;5:115-22.
42. Friborg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgård KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord*. 2014;152-154:1-11.
43. Bezerra S Filho, Galvão-de-Almeida A, Studart P, Martins DF Jr, Caribé AC, Schwingel PA, et al. Suicide attempts in bipolar I patients: impact of comorbid personality disorders. *Braz J Psychiatry*. 2017;39:133-9.
44. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133:174-86.
45. Ansell EB, Wright AG, Markowitz JC, Sanislow CA, Hopwood CJ, Zanarini MC, et al. Personality disorder risk factors for suicide attempts over 10 years of follow-up. *Personal Disord*. 2015;6:161-7.
46. Jylhä P, Rosenström T, Mantere O, Suominen K, Melartin T, Vuorilehto M, et al. Personality disorders and suicide attempts in bipolar and bipolar mood disorders. *J Affect Disord*. 2016;190:632-9.
47. Ozerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *J Affect Disord*. 2001;64:27-34.
48. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord*. 2013;149:247-52.
49. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618-24.
50. Barraco A, Rossi A, Nicolò G; EPHAR Study Group. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study "Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder" (EPHAR). *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:110-8.
51. Vega P, Barbeito S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Ortega I, Saenz M, et al. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Womens Health (Lond)*. 2011;7:663-74.
52. Col SE, Caykoğlu A, Karakas Ugurlu G, Ugurlu M. Factors affecting treatment compliance in patients with bipolar I disorder during prophylaxis: a study from Turkey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:208-13.
53. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22:363-6.
54. Cakir S, Bensusan R, Akca ZK, Yazici O. Does a psychoeducational approach reach targeted patients with bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2009;119:190-3.
55. Sanchez M, Lytle S, Neudecker M, McVoy M. Medication Adherence in Pediatric Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31:86-94.



Primer Trakeal Tümör Olgusunda Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi ile Karinal Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyonu

Video-Assisted Thoracoscopic Carinal Resection and Reconstruction in A Case of Primary Tracheal Tumor

✉ Muzaffer METİN, ✉ Ayşegül ÇİFTÇİ, ✉ Dilekhan KIZIR, ✉ Melike ÜLKER, ✉ Volkan ERDOĞU

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği İstanbul, Türkiye

ÖZ

Karina yerleşimli primer trakeal tümörler oldukça nadir görülür. Yerleşim yeri itibarıyla karinal tümörlerin rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu teknik açıdan çok daha zordur. Sıklıkla tercih edilen yaklaşım yöntemi, sağ posterolateral torakotomidir. Çalışmamızda, video yardımcı torakoskopik karina rezeksiyon ve rekonstrüksiyonu yapılan olgu sunulmuştur. Sunulan olgu Türkiye'de gerçekleştirilen ilk başarılı Video yardımcı torakoskopik cerrahi ile karina rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonudur.

Anahtar Kelimeler: Video yardımcı torakoskopik cerrahi, karinal rezeksiyon, karinoplasti

ABSTRACT

Tracheal tumors located in the carina are quite rare. Resection and reconstruction of carinal tumors are technically more challenging due to their locations. The most commonly preferred method is right posterolateral thoracotomy. In this study, a case of carinal resection and reconstruction performed using video-assisted thoracoscopy is presented. According to our knowledge, this case is the first video thoracoscopic carina resection and reconstruction performed in Turkey.

Keywords: Video-assisted thoracoscopic surgery, carinal resection, carinoplasty

GİRİŞ

Karinal rezeksiyon genellikle primer akciğer kanseri karinayı invaze ettiğinde akciğer parankim rezeksiyonu ile eş zamanlı olarak yapılır. İzole karinal rezeksiyon, akciğer parankim rezeksiyonu yapılmadan sadece trakeal bifurkasyonun rezeksiyonu olarak tanımlanır ve karina yerleşimli primer trakeal tümör olgularında endikedir. İlk olarak 1950 yılında Abbott ve ark¹ tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Barclay ve ark.² karina rezeksiyonlarında sağ ana bronşun trakeaya uç uca anastomozu ve sol ana bronşun trakeaya uç-yan anastomozu tekniğini tanımlamışlardır. Sonraki yıllarda Double-barrel³ ve Miyamoto⁴ ve Yamamoto⁵ sol ana bronşun trakeaya uç uca anastomoz edildiği ve sağ ana bronşun veya intermediate

bronşun bu anastomoz hattına uç uca anastomoz edildiği teknikleri tanımlamışlardır. Bu tekniğin, trakeal kan akışını bozacak yeni bir anastomoz deliği gerektirmemesi, sonuç olarak neokarinayı açık bırakması, gerilimi en aza indirmek için anastomoz hattı boyunca gerilimi üç farklı yöne dağıtması gibi avantajları olduğu bildirilmiştir⁵. Yazarlar ayrıca bu yöntemin daha güvenli olduğuna inanmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada bu anastomoz tekniği seçilmiştir.

Karinal rezeksiyonlar teknik olarak zorlu operasyonlardır ve Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile gerçekleştirilmesi daha zordur. Yazarlar, bildikleri kadarıyla Türkiye'de ilk olan bu olguyu sunmak istemektedirler. Çalışma için Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melike ÜLKER, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 506 911 95 94 E-posta: melike.ulker@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1739-8329

Geliş tarihi/Received: 12.05.2024 Kabul tarihi/Accepted: 12.07.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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.

Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 97, tarih: 19.04.2024). Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

66 yaşında erkek hasta iki ay önce başlayan hemoptizi benzeri öksürük şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 70 paket-yıl sigara öyküsü vardı. Göğüs bilgisayarlı tomografi taramasında karina üzerinde 1 cm'lik lezyon izlendi (Şekil 1A). Pozitron emisyon tomografisi değerlendirmesinde lezyonun maksimum standardize uptake değeri 1,8 olarak rapor edildi. Fiberoptik bronkoskopi incelemesinde karinada bir kitle saptandı (Şekil 1B) ve punch biyopsi yapıldı. Lezyonun patolojik incelemesi skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı.

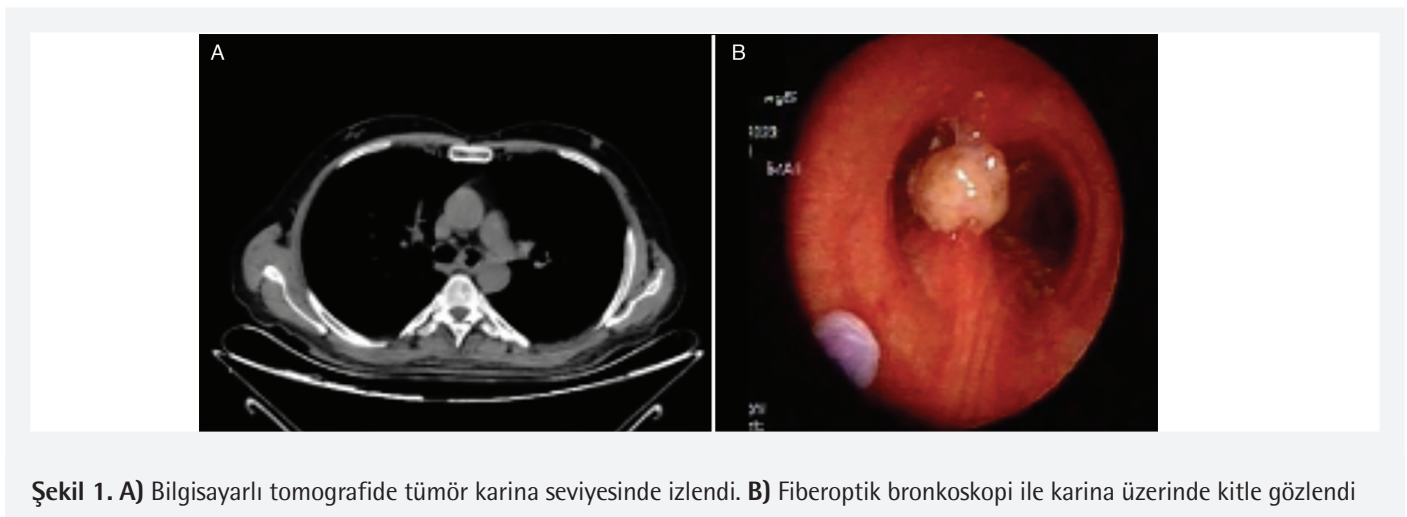
Sağ tarafta bronşiyal bloker kullanılarak tek lümenli entübasyon ile tek akciğer ventilasyonu sağlandıktan sonra, sol lateral dekübit pozisyonunda, midaxiller hat boyunca 7. interkostal aralıktan (ICS) toraksa 2 cm'lik bir kamera portu insizyonu yapıldı. Ardından, 4. ICS'den midaksiller hat boyunca anterior aksiller hatta doğru 3 cm'lik bir yardımcı kesi yapıldı ve bir yara ekartörü yerleştirildi. Karinal rezeksiyon/rekonstrüksiyon planlanan durumda, azigos veni başlangıçta sakrifiye edildi ve endovasküler stapler ile bölündü. Uygun ekspoju ru sağlamak için, azigos ven kütükleri göğüs duvarının posterioruna ve mediastinal plevranın anterioruna sabitlendi. Trakea ve sağ ana bronş döndürülerek bantla askıya alındıktan sonra sol ana bronş künt ve keskin diseksiyonlarla açığa çıkarıldı (Şekil 2A).

Endobronşiyal bloker yerleştirildi ve endotrakeal tüp trakeadan proksimal karınaya kadar geri çekildi. Sağ ana bronş karinanın distalinden bir bistüri ile kesildi. Sol ana bronşun distal ucuna traksiyon amacıyla iki adet 2/0 emilebilir suture yerleştirildi ve karinanın distalinden kesildi (Şekil 2B). Bu aşamada, 5 numaralı spiral endotrakeal tüp yardımcı insizyondan sokularak sol ana bronş entübe edildi (Şekil 2C). Endotrakeal tüp daha sonra

yeni kurulan dış devreye bağlandı. Son olarak, trakea karina seviyesinde bir bistüri ile kesildi. Numune göğüsten çıkarıldı.

Dondurulmuş kesitin patolojik incelemesi ile cerrahi sınırların tümörsüz olduğu rapor edildikten sonra anastomoz başlatıldı. Bu aşamada, anastomoz bölgesindeki gerilimi azaltmak için hastanın başı abdüksiyona alındı. Sol ana bronş, 3/0 Prolen suturelerle uç uca devamlı bir teknik kullanılarak trakeaya anastomoz edildi (Şekil 2D). Anastomoz sırasında sol ana bronştaki endotrakeal tüp aralıklı olarak çıkarıldı ve dikiş tamamlandı. Anastomoz tamamlanmadan önce sağ ana bronşun anastomozu için yaklaşık 1 cm boşluk bırakıldı. Bu aşamada, trakeadaki endotrakeal tüp distale doğru itilerek sol ana bronşun entübasyonu sağlandı ve dış devre sabitlendi. Daha sonra, sağ ana bronş için bırakılan boşluğu kalibre etmek için, bir bistüri kullanılarak trakeadan bir parça kıkırdak halka çıkarıldı. Sağ ana bronş, sol ana bronşun trakea-anastomoz hattına 3/0 prolen ile devamlı teknik kullanılarak uç uca dikildi. Sol ana bronştaki endotrakeal tüpün kafı indirildi ve göğüs boşluğuna az miktarda serum fizyolojik dökülerek suture hatlarında sızıntı kontrolü yapıldı. Anastomoz bölgesindeki gerilimi azaltmak için, inferior ligamanın serbestleştirilmesi dışında ek manevra gerekmedi.

Son olarak, anastomoz hattına doku yapıştırıcısı uygulandı ve azigos venin uçları anastomoz alanını kaplayacak şekilde birbirine dikildi. Anastomoz bölgesine ek destek dokusu getirilmedi. Bilateral akciğer ekspansiyonu gözlemlendi ve anastomoz bölgesinde sızıntı yoktu. Ekstübasyon öncesi fiberoptik bronkoskopi incelemesi ile neokarina görüntüledi. Hasta supin pozisyona getirildikten sonra, hastanın çenesi hiperekstansiyonu önlemek için 2 adet 0/0 ipek suture ile manubrium sterniye dikildi. Hasta ameliyathanede ekstübe edildi. İlk hafta boyunca baş fleksiyonu korundu. Birinci haftanın sonunda çene sutureleri alındı ancak boyun ekstansiyonu bir hafta daha kısıtlandı. Ameliyatın 2. gününde sağ göğüs tüpü çıkarılan hasta ameliyatın 7. gününde taburcu edildi. Nihai



Şekil 1. A) Bilgisayarlı tomografide tümör karina seviyesinde izlendi. B) Fiberoptik bronkoskopi ile karina üzerinde kitle gözlemlendi

patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom için negatif cerrahi sınırlar olarak raporlandı. Hasta postoperatif 6. ayında sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürmektedir.

TARTIŞMA

Karinal rezeksiyonlar teknik olarak zorlu operasyonlardır. Tercih edilen yaklaşım uzun zamandır sağ posterolateral insizyon ve daha az sıklıkla median sternotomi olmuştur⁶. VATS ile ilk karinal rezeksiyon 2013 yılında Nakanishi tarafından gerçekleştirilmiştir⁷. Sonraki yıllarda daha geniş serili olgular bildirilmiştir⁸. Uniportal yaklaşımın gelişmesi ile 2016 yılında Diego ve ark.⁹ karinal rezeksiyonda uniportal yaklaşımı ilk kez tanımlamışlardır.

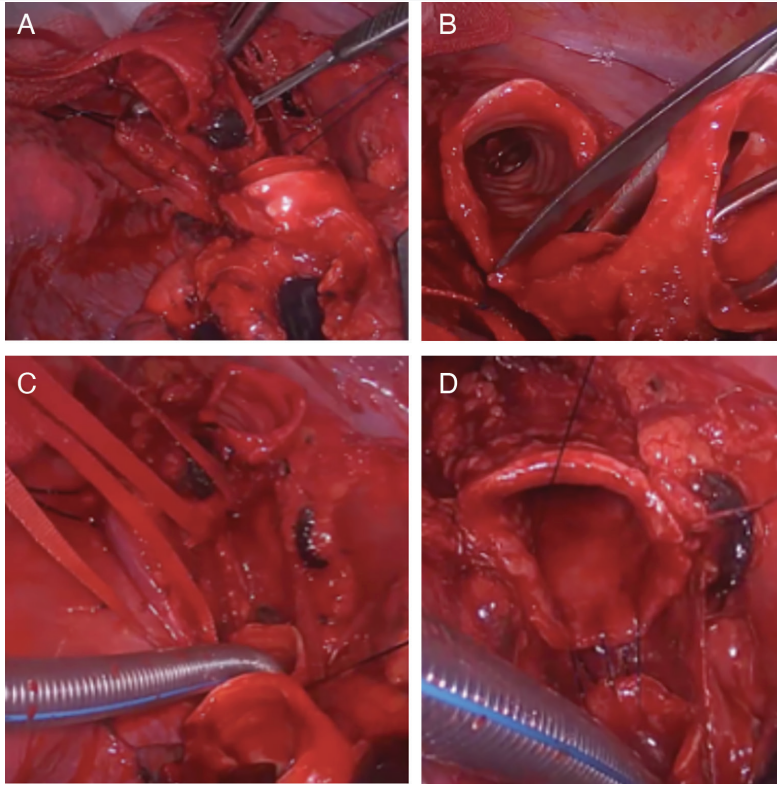
Skuamöz hücreli karsinom ve adenoid kistik karsinom trakeanın en sık görülen primer tümörleridir ve karinal rezeksiyonun ana göstergeleridir. Hastalığın metastatik olmaması ve rezeksiyonun tamamlanmış olması koşuluyla, cerrahi tedavi sağkalım açısından palyatif tedaviye göre önemli ölçüde üstündür. Karina seviyesinde tıkaçıcı bir lezyon nedeniyle preoperatif entübasyon yapılamadığında, lezyon ya rijit bronkoskopi ile çıkarılıp endotrakeal tüp yerleştirilebilir ya da veno-venöz bypass başlatılabilir. Yapılan çalışmalarda açık cerrahi ile 20 sleeve, VATS ile 200 lobektomi sonrası vats sleeve yapılması önerilmektedir¹⁰.

Karina veya distal trakeayı kapsayan merkezi yerleşimli küçük hücreli dışı akciğer kanserleri nispeten nadirdir ve tümör boyutundan bağımsız olarak lokal ileri T4 evre hastalık olarak sınıflandırılır. Bu tür hastalar kötü prognoz ile ilişkilidir. Trakeal anastomozun zorluğu yüksek cerrahi beceri gerektirir; bu nedenle bu yöntem birkaç merkezde deneyimli göğüs cerrahları tarafından gerçekleştirilebilir. Pan ve ark.¹¹ tarafından 2023 yılında yapılan çalışmada mortalite oranı %10,81 olarak bulunmuştur. Literatürde %8,3 ile %20 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir.

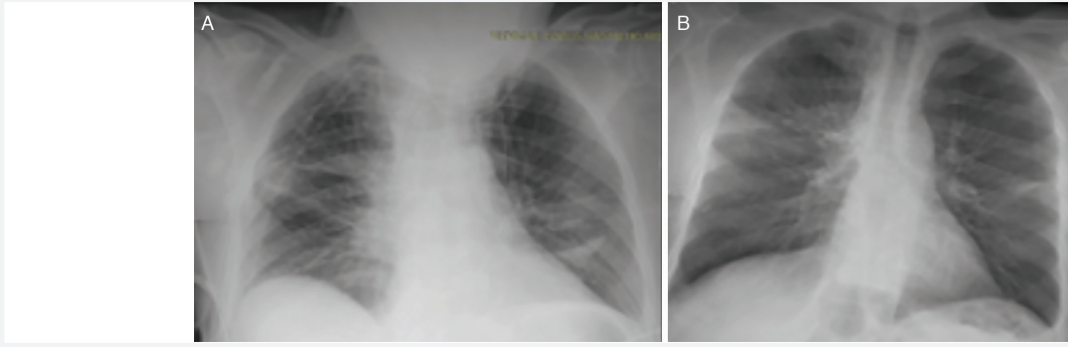
Bu olguda biportal yaklaşım seçilmiştir. VATS karinal rezeksiyonlarda, anastomoz sırasında cerrahi kolaylaştırmak için hasta entübe haldeyken yüksek frekanslı jet ventilasyon sıklıkla tercih edilen bir yaklaşımdır. Ancak hastanede bu ekipmanın bulunmaması nedeniyle operasyon sırasında end-bloker destekli entübasyon tekniği kullanıldı.

SONUÇ

Video yardımcı torakoskopik cerrahinin kullanımının artması ve genişletilmiş rezeksiyonlara uyarlanması sonucunda genişletilmiş rezeksiyonlarda VATS kullanımı yaygınlaşmıştır. VATS ile cerrahi travmanın daha az olduğu ve ameliyat sonrası iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Bu nedenler göz önüne alındığında



Şekil 2. A) Sağ ana bronş kesildikten sonra sol ana bronş serbest bırakıldı ve kesildi. B) Trakeanın karina seviyesinin üzerinde kesilmesi. C) Sol ana bronşun endo-trakeal tüp ile ventilasyonu D) Sol bronş ile trakea arasında bir anastomozun başlatılması



Şekil 3. A) Ameliyattan sonraki ilk gün göğüs radyografisi. **B)** Ameliyattan sonraki ikinci haftada çekilen göğüs radyografisi

torakoskopi deneyimi yüksek olan kliniklerde genişletilmiş cerrahi işlemlerde de VATS uygulanabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (karar no: 97, tarih: 19.04.2024).

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.M., Konsept: M.Ü., A.Ç., Dizayn: V.E., M.Ü., D.K., Veri Toplama veya İşleme: D.K., Analiz veya Yorumlama: M.Ü., Literatür Arama: V.E., Yazan: M.Ü.

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. ABBOTT OA. Experiences with the surgical resection of the human carina, tracheal wall, and contralateral bronchial wall in cases of right total pneumonectomy. *J Thorac Surg.* 1950;19:906-22.
2. BARCLAY RS, McSWAN N, WELSH TM. Tracheal reconstruction without the use of grafts. *Thorax.* 1957;12:177-80.
3. Mathey J, Binet JP, Galey JJ, Evrard C, Lemoine G, Denis B. Tracheal and tracheobronchial resections; technique and results in 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;51:1-13.
4. Yagi K, Miyamoto Y, Tomiyama K, Teramachi M, Yamamoto K, Omasa M, et al. [Carinal resection for primary lung cancer--with special attention to a modified double-barrel method]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1997;45:1685-9.
5. Yamamoto K, Kosaba S, Ikeda T. Tumors involving the tracheal carina: new technique of carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1419-22.
6. Porhanov VA, Poliakov IS, Selvaschuk AP, Grechishkin AI, Sitnik SD, Nikolaev IF, et al. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:685-94.
7. Nakanishi R, Yamashita T, Muranaka K, Shinohara K. Thoracoscopic carinal resection and reconstruction in a patient with mucoepidermoid carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1134-5.
8. Li J, Wang W, Jiang L, Yin W, Liu J, Shao W, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery Resection and Reconstruction of Carina and Trachea for Malignant or Benign Disease in 12 Patients: Three Centers' Experience in China. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:295-303.
9. Gonzalez-Rivas D, Yang Y, Sekhniaidze D, Stupnik T, Fernandez R, Lei J, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and carinal sleeve procedures. *J Thorac Dis.* 2016;8:S210-22.
10. Gonzalez-Rivas D, Soultanis KM, Garcia A, Yang K, Qing Y, Yie L, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lung sparing tracheo-bronchial and carinal sleeve resections. *J Thorac Dis.* 2020;12:6198-209.
11. Pan H, Zou N, Huang J, Tian Y, Jia Y, Zhu H, et al. Short- and medium-term outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for carinal lung resection combined with carina reconstruction in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer.* 2023;14:1742-52.



Pembrolizumab İlişkili Otoimmün Diabetes Mellitus: Olgu Serisi

Pembrolizumab Associated Autoimmune Diabetes Mellitus: Case Series

Öğuzcan ÖZKAN, Aslı GEÇGEL, Erhan GÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu sık kullanım göz önüne alındığında bu tedavilere bağlı yan etkiler ve yönetimi zorlaşmaktadır. Nadir görülen bir tanesi otoimmün diyabettir. Bu derlemede kliniğimizde tedavi edilen pembrolizumab ilişkili iki diyabet olgusundan ve literatürde bildirilen olgulardan bahsedeceğiz. Bildirilen olguların çoğu diyabetik ketoasidoz ile başlamıştır ve insülin tedavisine ihtiyaç göstermektedir. Diyabet ile immün kontrol noktası inhibitörleri arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün diyabet, intensif insülin tedavisi, immünoterapi ilişkili advers olaylar, kanser immünoterapisi, pembrolizumabın indüklediği diyabetes mellitus

ABSTRACT

The use of immune checkpoint inhibitors is increasing every day. With such frequent use, the side effects and management associated with these treatments are becoming difficult. One of rare side effects is autoimmune diabetes mellitus. In this review, we will discuss two cases of pembrolizumab-associated diabetes mellitus treated in our clinic and those reported in the literature. Most of the reported cases presented with diabetic ketoacidosis and they were on insulin therapy. The relationship between diabetes and immune checkpoint inhibitors needs to be clarified.

Keywords: Autoimmune diabetes, intensive insulin therapy, immunotherapy-related adverse events, cancer immunotherapy, pembrolizumab induced diabetes mellitus

GİRİŞ

Pembrolizumab ve diğer kontrol noktası inhibitörleri çeşitli kanserleri tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bir programlanmış hücre ölümü (PD-1) inhibitörü olan pembrolizumab, bağışıklık sistemini ve ligandını ifade eden çok sayıda hematopoetik hücre, makrofaj, dendritik hücre ve pankreas hücresini aşırı uyarma yeteneğine sahiptir^{1,2}. Bu nedenle, tedavi sırasında kanser olmayan diğer dokulardaki hücre işlevine müdahale edebilir. Bu durum, en yaygın olanı hipofiz, tiroid ve adrenal bezlerin hipofonksiyonu olan bir dizi bağışıklık ile ilişkili advers olayla (irAE) sonuçlanır.

Tip 1 diyabet (T1DM), adacık β hücre ölümüne bağlı mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanan otoimmün bir hastalıktır³⁻⁵. PD-1 inhibitörleri, otoimmün sistemin aşırı aktivasyonu

yoluyla adacık β hücrelerine dolaylı olarak zarar verebilir ve T1DM gelişimine yol açabilir.

PNömoni, kolit, hepatit, hipofizit, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve nefrit gibi pembrolizumab ile ilişkili nispeten yaygın otoimmün advers olaylar arasında diyabet, klinik çalışmalarda hastaların yalnızca %0,1-1,4'ünde nadiren gözlenmiştir. Kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili T1DM'nin birkaç olgu raporunda, uygulanan döngü sayısı ile diyabet gelişimi arasında herhangi bir korelasyon belirtilmemiştir.

Bu olgu sunumunda, (neo) adjuvan pembrolizumab tedavisi aldıktan sonra kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili otoimmün diyabet gelişen üçlü negatif meme kanserli iki hasta sunulmaktadır. Olguların sunumu için hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğuzcan ÖZKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 507 042 40 30 **E-posta:** droguzcano@yaho.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4075-7775

Geliş tarihi/Received: 12.04.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 16.07.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 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.

OLGU SUNUMU

Hasta, talasemi minör öyküsü olan 25 yaşında premenopozal bir kadını ve meme MRG'sinde sağ memede 4 cm boyutunda kitle ile başvurdu. Sağ üst kadrındaki kitleden tru-cut biyopsi yapıldı ve metaplastik meme karsinomu ve duktal karsinoma in situ saptandı.

Ki-67 %50 idi; immünohistokimya boyamasında östrojen reseptörü, progesteron ve Cerbb2 negatifti. Evreleme pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasında uzak metastaz bulgusuna rastlanmadı. Aksiller lenf nodu tutulumuna dair bir bulgu kaydedilmedi. Hastaya 4 kür adriamisin artı siklofosfamid (AC) ve ardından haftalık karboplatin artı paklitakselden oluşan toplam 12 haftalık neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak 21 günde bir uygulanan pembrolizumab tedavisi başlandı.

Neoadjuvan kemoterapiyi takiben hastaya bilateral subkutan mastektomi, sağ sentinel lenf nodu örnekleme ve hemen meme rekonstrüksiyonu uygulandı. Ameliyat sonrası patoloji tam patolojik yanıt gösterdi. Çıkarılan 2 sentinel lenf nodu da benigni. Pembrolizumab ile adjuvan tedaviye toplam 17 kür devam edildi. Ameliyattan 11 ay sonra yorgunluk şikayetiyle, adrenal yetmezlik ile uyumlu olan bir Adrenokortikotropik hormon stres testi yapıldı. Hidrokortizon ile tedaviye başlandı ve semptomlar neredeyse düzeldi. Üç ay boyunca hidrokortizon azaltıldı ve sonunda kesildi.

Hidrokortizon tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 3 ay sonra ve adjuvan pembrolizumab tedavisinin bitiminden 8 ay sonra hasta bulantı şikayetiyle başvurdu. Rastgele plazma glukozu 500 mg/dL olarak bulundu (tanı sırasında bazal açlık plazma glukozu 84 mg/dL idi); idrarda keton ve arteriyel kan gazında asidoz yoktu. Diyabet etiolojisini belirlemek için istenen anti-GAD ve anti-insülin antikoları negatifti. C-peptid düzeyi düşük bulundu (HbA1c değeri %11,8 ve C-peptid değeri 0,2 ng/mL). T1DM ile yakından ilişkili olduğu gösterilen HLA haplotipleri doku tipi laboratuvarından istenmiş ve negatif çıkmıştır. Endokrinoloji kliniği ile yapılan konsültasyon sonrasında, hastanın diyabet başlangıç yaşının ileri olması, otoantikolarının negatif olması, HLA haplotiplerinin olmaması ve literatürde immünoterapilerin bitiminden sonra otoimmün diyabet geliştiğinin bildirilmesi nedeniyle klasik T1DM tanısı dışlandı. Kontrol noktası inhibitörüne bağlı otoimmün T1DM tanısı kondu ve yoğun insülin tedavisine başlandı. Diyabet, diyabetik beslenme ve yaşam tarzı hakkında eğitim verildi ve kan şekeri seviyeleri yakından takip edildi. Hasta 2 yıllık takibin ardından halen insülin tedavisine devam etmektedir.

İkinci hasta 56 yaşında postmenopozal bir kadını ve sağ memesinde 2,8 cm'lik bir kitle tespit edildikten sonra ileri değerlendirme ve testlere tabi tutuldu. Tru-cut biyopsi üçlü negatif invaziv duktal karsinom ile uyumlu bulundu. PET/BT'de uzak organlara metastaz saptanmadı. Tanı sırasında yapılan aksiller görüntüleme negatifti. Hasta Keynote 522 çalışması uyarınca neoadjuvan dört kür AC ve ardından 12

hafta boyunca haftalık karboplatin artı paklitaksel ile birlikte 21 günde bir pembrolizumab ile tedavi edildi. Neoadjuvan tedaviden sonra hastaya sentinel aksiller lenf nodu biyopsisi ve parsiyel mastektomi uygulandı. Patolojide 2 mm in situ duktal karsinom saptandı, ancak canlı invaziv tümör bulunmadı. Sentinel lenf nodu örneklerinde metastaz kanıtı yoktu.

Ameliyat sonrası 3. ayda, pembrolizumab tedavisi devam ederken, açlık kan şekeri 330 mg/dL (tedavi öncesi açlık plazma glukozu 97 mg/dL) ve HbA1c %7,7 olarak tespit edildi. Endokrinoloji kliniğine sevk edildikten sonra yapılan otoantikör testlerinde anti-GAD antikoları 0,70 IU/mL (10 IU/mL'den az) ve anti-insülin antikoları 2,30 U/ml (10 IU/mL'den az) bulundu. C-peptid 0,31 ng/mL (normal 0,9-1,8 ng/mL) idi. Hastaya kontrol noktası inhibitörüne bağlı T1DM tanısı konulduktan sonra yoğun insülin tedavisine başlandı ve diyabetik diyet uygulandı. Aralıklı insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamadığından, kan şekeri yönetimini iyileştiren bir insülin pompası takıldı. Hasta 1 yıllık pembrolizumab kürünü tamamlamıştır ve insülin tedavisine devam etmektedir. Dört yıldır hastalısızdır.

TARTIŞMA

PD-1 inhibitörlerinin neden olduğu T1DM oldukça nadirdir. Diyabetik ketoasidoz (DKA), literatürde bildirilen çoğu olguda en sık görülen prezentasyon şeklidir^{6,7}. Genel olarak T1DM AE'ler arasında yaygın olmasa da, PD-1 inhibitörüyle ilişkili T1DM, zamanında tespit edilip tedavi edilmezse hastaların hayatta kalamayacağı noktaya kadar hızla kötüleşebilir⁸. Hekimler, kontrol noktası inhibitörleri alan hastaları tedaviye bağlı diyabet olasılığı hakkında bilgilendirmeli ve ilgili klinik semptomlar konusunda eğitmelidir. Bir başka immün kontrol noktası inhibitörü olan Nivolumab, çalışmalarda daha yüksek T1DM riski ile ilişkilendirilmiştir⁹. Önerilen patogenezele ilgili birincil süreçler şunlardır: T hücresi aktivasyonu ve pankreatik beta adacık hücrelerinde proliferasyona bağlı hasar; insüline karşı artan otoantikörler; HLA genotipine bağlı yatkınlık; ve proenflamatuvar sitokinlerde artış.

Çalışmalar, kombinasyon immünoterapisi (anti-PD-1, anti-CTLA-4) ile otoimmün diyabet insidansının arttığını göstermektedir¹⁰. Özellikle kombinasyon tedavisi ortamlarında fulminan seyirli ve DKA tablolu diabetes mellitus (DM) olguları bildirilmiştir¹¹. Önceki olgu raporları^{12,13} gözden geçirilerek, PD-1 inhibitörleriyle ilişkili diyabetin özellikleri şu şekilde özetlenebilir: geç başlangıçlı diyabet (İncelenen literatüre göre, immünonkoloji (IO) uygulamasından hiperglisemiye kadar geçen süre 5 gün ile 23 ay arasında değişmektedir), hızlı adacık hücresi yıkımı ve başlangıçta düşük C-peptid seviyeleri. Literatürde bildirilen olgularda sık görülen şikayetler arasında polidipsi, poliüri, bulantı, kusma, baş dönmesi, yorgunluk, mide rahatsızlığı, ishal, komaya ilerleme ve endokrin bezlerin diğer hastalıkları yer almaktadır. Tablo 1, IO ile ilişkili DM hastaları ile geleneksel T1DM hastaları arasındaki önemli klinik farklılıkları özetlemektedir.

Tablo 1: T1DM ve IO ile ilişkili DM'nin karşılaştırılması

	IO ile ilgili otoimmün DM	Tip 1 DM
Risk faktörleri	*Anti PD-1/PDL-1 kontrol noktası inhibitörleri	*Net değil
Bulgular	*Daha sık DKA	*DKA çoğunlukla çocukluk çağında
Klinik seyir	*IO tedavisi sonrası medyan 12 hafta *C-peptid çoğunlukla düşük.	*İyi seyirli
Atoantikörler	*Genellikle negatif (%60)	*% 90'da mevcut.
Genetik	*Nadir	*Yaklaşık 90% haplotip.
Ekzokrin pankreas tutulumu	*Amilaz lipaz aynı anda yüksek	*Azalmış pankreas hacmi, ancak enzimler genellikle normal.

T1DM: Tip 1 diyabet, IO: İmmünoterapi, PD-1: Programlanmış hücre ölümü, PDL-1: Programlanmış hücre ölümü ligandı, DKA: Diyabetik ketoasidoz, DM: Şeker hastalığı

Sonuçlarımız, hastaların %50'sinin IO tedavisine başladıktan sonraki 12 hafta içinde ortaya çıkacağını ve IO ile ilişkili DM'nin neredeyse yalnızca anti-PD1 ve anti-PD-L1 ilaçlarıyla bağlantılı olduğunu gösteren olgu serilerindeki önceki korelasyonları doğrulamaktadır. Her iki hastamızda da ailede DM öyküsü yoktu ve DM yatkınlık yaratabilecek ek risk faktörleri bulunmamaktaydı. Literatürde eşlik eden yüksek amilaz lipaz düzeyleri bildirilmiş olsa da, hastalarımızın amilaz lipaz düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur. Yüksek DKA insidansı ve endojen insülin sentezinde hızlı bir azalma ile hastalık sadece daha hızlı değil, aynı zamanda daha fulminan bir şekilde kendini gösterir. Bunun aksine, klasik T1DM'de genel olarak herhangi bir tetikleyici faktör tanımlanmaz ve hastalık tipik olarak çok daha yavaş başlar, DKA prevalansı daha düşüktür ve otoantikörler klinik semptomların başlamasından yıllar önce ortaya çıkar^{14,15}. Pembrolizumab kullanıcılarını otoimmün diyabet riski altına sokan kesin kriterler günümüz koşullarında bilinmemektedir.

SONUÇ

IO ile ilişkili T1DM nadir görülse de ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hastaları ve ailelerini DKA ve hipergliseminin bulguları ve semptomları konusunda eğitmek önemlidir. Pankreatik β -hücre fonksiyonunun hızlı kaybı ve önemli DKA riski nedeniyle, klinik onkologlar ve endokrinologlar bu durumun farkında olmalı ve uygun tedaviyi sunmalıdır. Ayrıca, IO ile ilişkili T1DM'nin altında yatan kesin mekanizmayı belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diyabet tedavisi için yeni stratejilerin veya adacık hücresi ve insülin nanoformülasyonlarının araştırılması da faydalı olacaktır. Bu nadir advers olayı en iyi şekilde izlemek ve yönetmek için, olası predispozan değişkenlerin belirlenmesi ve mevcut kılavuzların güncellenmesi gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Olguların sunumu için hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

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

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

- Falcone M, Fusteri G. Role of the PD-1/PD-L1 Dyad in the Maintenance of Pancreatic Immune Tolerance for Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:569.
- Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006;203:883-95.
- Araki K, Youngblood B, Ahmed R. Programmed cell death 1-directed immunotherapy for enhancing T-cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2013;78:239-47.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:195-207.
- Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36:1075-81.
- Gaudy C, Clévy C, Monestier S, Dubois N, Préau Y, Mallet S, et al. Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:e182-3.
- Capitao R, Bello C, Fonseca R, Saraiva C. New onset diabetes after nivolumab treatment. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017220999.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5:1008-19.
- Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R, Fujii M, Kaino K, Katakura Y, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Diabetes Investig*. 2017;8:798-99.
- Lowe JR, Perry DJ, Salama AK, Mathews CE, Moss LG, Hanks BA. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:89.

11. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:25-32.
12. Crusz SM, Radunovic A, Shepherd S, Shah S, Newey V, Phillips M, et al. Rituximab in the treatment of pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer.* 2018;102:49-51.
13. Urbinati F, Zamorano Martín F, Rachwani Anil R, Gutiérrez Castaño P, García Lorente M, Mataix B, et al. Permanent bilateral mydriasis after treatment with nivolumab/ipilimumab for cutaneous melanoma. *J Fr Ophtalmol.* 2022;45:e205-7.
14. Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Stamatouli A, Thomas JW, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:e150-1.
15. Leiter A, Carroll E, Brooks D, Ben Shimol J, Eisenberg E, Wisnivesky JP, et al. Characterization of hyperglycemia in patients receiving immune checkpoint inhibitors: Beyond autoimmune insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108633.