

NKMJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 11

Sayı/Issue: 1

Mart/March 2023

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Glioma Alt Tiplerinde NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 Yolu

Dilara Fatma AKIN, Sedef Hande AKTAŞ; Niğde, Eskişehir, Türkiye

Meme Kanseri Serüm Kalprotektin Düzeyi

Ece BAYDAR, Aliye ÇELİKKOL, Sibel ÖZKAN GÜRDAL, Selçuk ŞEBER; Bilecik, Tekirdağ, Türkiye

Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Testis Hasarı

Belemir GÜLHAN, Elif TAŞLIDERE, Nigar VARDI, Aslı TAŞLIDERE, Hülya ELBE; Samsun, Malatya, Muğla, Türkiye

Migren ve Tiroid Fonksiyonları

Mustafa ALTAŞ, Hatice ÇALIŞKAN BURGUCU, Zeliha YARAR; Konya, Türkiye

Primer Glomerulonefritli Hastalarda Demografik, Klinik Özellikler

Nail PAKSOY, Sinan TRABULUS, Nurhan SEYAHİ, Mehmet Rıza ALTIPARMAK; Tekirdağ, İstanbul, Türkiye

CD4 ve CD8'in İmmünmodülatör Etkileri

Buket BAKIR; Tekirdağ, Türkiye

Pediyatrik Ambliyopi Hastalarımızın Klinik Özellikleri

Ali Asgar YETKİN, Abdurrahman BİLEN; Adıyaman, Türkiye

CPAP'ın Kan Değerlerine Etkisi

Meltem YILMAZ, Levent Cem MUTLU; Afyonkarahisar, Tekirdağ, Türkiye

Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı ve Sosyal Destek

Mesut MUTLU, Sera ÇETİNGÖK; İstanbul, Türkiye

İleostomi Kapatılması Öncesi Anastomoz Değerlendirme Teknikleri

Ebru ESEN, Şiyar ERSÖZ, Cihangir AKYOL, Ayhan Bülent ERKEK; Ankara, Türkiye

Karaciğer Naklinde Demir Parametrelerinin Araştırılması

Özlem ÖZDEMİR, Mesut AKARSU, Pınar TOSUN TAŞAR, Faize YÜKSEL, Aylin BACAĞOĞLU, Tarkan ÜNEK, Fatih DEMİRKAN, Sedat KARADEMİR; İzmir, Erzurum, Türkiye

Akciğer Kanseri Enflamasyon ve Depresyon

İpek ÖZÖNDER ÜNAL, Atakan TOPÇU; İstanbul, Türkiye

DEHAB ve Kalp Hızı Değişkenliği

Özgür KIZILCA, Saliha BAYKAL; Tekirdağ, Türkiye



EDİTÖRLER KURULU

Dergi Sahibi

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adına;

Prof. Dr. Erdoğan GÜLTEKİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı,

Tekirdağ, Türkiye

E-posta: egultekin@nku.edu.tr

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

Baş Editör

Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 56 32

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

Editör

Doç. Dr. Erdoğan Selçuk ŞEBER

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: nkmj@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 50 00

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

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Cenk Murat YAZICI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,

Tekirdağ, Türkiye

E-posta: cyazici@nku.edu.tr

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

Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim

Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: dr.asog@yahoo.com

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

Doç. Dr. Saliha BAYKAL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen

Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: salihabaykal35@hotmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

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

Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim

Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: topcubirol@gmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

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

Doç. Dr. Aysin NALBANTOĞLU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aysindr@hotmail.com

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

Doç. Dr. Meltem ÖZNUR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

Tekirdağ, Türkiye

E-posta: meloznur@gmail.com

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

Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aagundogdu@nku.edu.tr

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

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve

Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: aysahin@nku.edu.tr

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

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz BAYRAKCI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: nbayrakci@nku.edu.tr

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

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

Prof. Dr. Koray Zeynel KARABEKİROĞLU

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

Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK

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

Prof. Dr. Ali İlker FİLİZ

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

Doç. Dr. Zeliha TÜLEK

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

Doç. Dr. Abdullah Erkan ORHAN

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

Prof. Dr. Sema BASAT

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

Prof. Dr. Korhan ERKANLI

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

Doç. Dr. Ebru İtir ZEMHERİ

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

Prof. Dr. Eyüp Burak SANCAK

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

Doç. Dr. Önder ÇINAR

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

Dr. Öğr. Üyesi Duygu SİDDİKOĞLU

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

Dr. Öğr. Üyesi Cem BAŞATAÇ

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



DANIŞMA KURULU

Doç. Dr. Hasan Hüseyin TAVUKÇU

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

Prof. Dr. Başar BİLGİÇ

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

Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ

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

Prof. Dr. Babürhan GÜLDİKEN

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

Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU

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

Prof. Dr. Ali AKYOL

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

Prof. Dr. Azize Esra GÜRİSOY

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

Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER

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

Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN

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

Doç. Dr. Gencer GENÇ

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

Doç. Dr. Murat ALEMDAR

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

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Gülçin TEZCAN, PhD, M.D.

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

Alvaro RUIBAL, M.D.

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

Marco Angelo BURGIO, M.D.

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

Mohd Ashraf GANIE, M.D.

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

Raiz Ahmad MISGAR, M.D.

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

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

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

Dr. Ufuk ERGİNOĞLU

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

AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

Açık Erişim Politikası

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

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

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

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

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

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

Reklam Politikası

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

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

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

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

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

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

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

Materyal Sorumluluk Reddi

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

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

İzinler / Yayınevi Yazışma Adresi:

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani mh., Kacamak Sk.

No: 1/A 34093 Findikzade, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 (212) 621 99 25

Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

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



YAZARLARA BİLGİ

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

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

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

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

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

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

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

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

Yayın Dili

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

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

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

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

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi

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

Yazı Değerlendirme

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

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

Metin Düzeni

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

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

Makalenin başlık sayfası ayrı olarak yüklenmelidir.

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

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

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

YAZARLARA BİLGİ

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

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

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

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

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

Derleme ve olgu sunumlarında yapılandırılmış özet kullanılmamalıdır.

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

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

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

Kaynaklar

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

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

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

Kaynakların Yazımı için Örnekler

Dergiler için:

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

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

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

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

Kitaplar için:

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

Kitaptan alınan bölümler için:

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

Çevrimiçi makaleler için:

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

Tezden alıntı için:

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

Kongre bildirileri için:

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

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

Tablo ve Şekiller

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

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

YAZARLARA BİLGİ

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

Yayın Değerlendirme Süreci

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

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

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

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

Derginin kapsam ve konu alanlarına uygunluğu,

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

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

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

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

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

Hakem değerlendirmeleri için süre 6 haftadır.

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

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

Çalışma için hakemler 4 şekilde görüş belirtebilir;

- Yayın kabul edilebilir

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

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

- Yayınlanamaz (Red)

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

bu süreç yukarıda belirtilen süre ile aynı şekilde işler.

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

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

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

Yazılarda savunulan fikirlerin sorumlulukları yazarına aittir.

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

İntihal

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

Son Kontrol Listesi

1) Editöre sunum sayfası

Makalenin kategorisi

Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi

Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)

İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)

İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı

2) Telif hakkı devir formu

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

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

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

6) Kapak sayfası

Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır)

Yazarlar ve kurumları

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

7) Özler: (Türkçe ve İngilizce)

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

9) Teşekkür

10) Kaynaklar

YAZARLARA BİLGİ

Etik

Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

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

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

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

Etik Sorumluluk

Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

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

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

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

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

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

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

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

Bilgilendirilmiş olur alındığı da makalede belirtilmelidir.

Telif Hakkı Bildirimi

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

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

Bununla birlikte yazarların aşağıdaki hakları saklıdır:

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

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

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

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

Telif Hakkı Devir Formunu iletmeyen yazarların çalışmaları kesin suretle yayınlanmayacaktır.

Uluslararası Çalışma Tasarım Yönergeleri

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

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

İnsan araştırmaları: Helsinki Declaration as revised in 2013

Sistematik incelemeler ve meta-analizler: PRISMA guidelines

Vaka raporları: CARE case report guidelines



YAZARLARA BİLGİ

Klinik denemeler: CONSORT

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

Yazışma Adresi

Baş Editör

Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU

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

E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 56 32

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Erdoğan Selçuk ŞEBER

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

Telefon: +90 282 250 50 00

E-posta: nkmj@nku.edu.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

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

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 1 Farklı Glioma Alt Tiplerinde Sitoprotektif NRF2/KEAP1/P62/SQSTM1 Sinyal Yolunun Mutasyon ve Ekspresyon Profilinin Karşılaştırmalı Analizi: Bir *In Silico* Çalışma**
Comparative Analysis of the Mutation and Expression Profile of the Cytoprotective NRF2/KEAP1/P62/SQSTM1 Signaling Pathway in Different Glioma Subtypes: An *In Silico* Study
Dilara Fatma AKIN, Sedef Hande AKTAŞ; Niğde, Eskişehir, Türkiye
- 12 Neoadjuvan Tedavi Alan Meme Kanseri Hastalarda Yeni Bir Enflamatuvar Belirteç Olan Serum Kalprotektin Düzeyinin Tedaviye Yanıtta Prediktif Değeri**
Predictive Value of Serum Calprotectin Level in Response to Treatment, a New Inflammatory Marker in Patients with Breast Cancer Requesting Neoadjuvant Treatment
Ece BAYDAR, Aliye ÇELİKKOL, Sibel ÖZKAN GÜRDAL, Selçuk ŞEBER; Bilecik, Tekirdağ, Türkiye
- 17 Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Testis Hasarına Karşı Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkileri: Histolojik Çalışma**
Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester Against Carbon Tetrachloride-induced Testicular Damage in Rats: A Histological Study
Belemir GÜLHAN, Elif TAŞLIDERE, Nigar VARDI, Aslı TAŞLIDERE, Hülya ELBE; Samsun, Malatya, Muğla, Türkiye
- 22 Migren Hastalarında Serum TSH ve Serbest T4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Serum TSH and Free T4 Levels in Migraine Patients
Mustafa ALTAŞ, Hatice ÇALIŞKAN BURGUCU, Zeliha YARAR; Konya, Türkiye
- 27 Primer Glomerülonefritli Hastalarda Demografik, Klinik Özellikler, Sağkalımı Etkileyen Özellikler: Tek Tersiye Merkez Deneyimi**
Demographic and Clinical Features and Factors Associated with Survival in Patients with Primary Glomerulonephritis: Single Tertiary Center Experience
Nail PAKSOY, Sinan TRABULUS, Nurhan SEYAHİ, Mehmet Rıza ALTIPARMAK; Tekirdağ, İstanbul, Türkiye
- 35 Diyabetik Sıçanların Dalağında CD4 ve CD8 Ekspresyonu Üzerine Zencefil (*Zingiber officinale*) Ekstraktının İmmünomodülatör Etkileri**
The Immunomodulatory Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract on CD4 and CD8 Expression in Spleen of Diabetic Rats
Buket BAKIR; Tekirdağ, Türkiye
- 42 Pediatrik Ambliyopi Hastalarımızın Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri**
Clinical Characteristics and Risk Factors of Patients with Pediatric Amblyopia
Ali Asgar YETKİN, Abdurrahman BİLEN; Adıyaman, Türkiye
- 48 Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Kişilerde CPAP'ın Hemosit Profili, C-reaktif Protein ve Fibrinojen Düzeyleri Üzerine Etkisi**
Effect of CPAP on Hemocyte Profile C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in People with Obstructive Sleep Apnea
Meltem YILMAZ, Levent Cem MUTLU; Afyonkarahisar, Tekirdağ, Türkiye
- 54 Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı, Psikososyal Değişkenler ve Algılanan Sosyal Destek**
Internet Addiction, Psychosocial Variables and Perceived Social Support in University Students
Mesut MUTLU, Sera ÇETİNGÖK; İstanbul, Türkiye
- 61 Rektal Kanseri Hastalarında İleostomi Kapatılması Öncesi Anastomoz Değerlendirme Tekniklerinin Karşılaştırılması**
Comparison of Anastomosis Evaluation Techniques Before Ileostomy Closure in Rectal Cancer Patients
Ebru ESEN, Şiyar ERSÖZ, Cihangir AKYOL, Ayhan Bülent ERKEK; Ankara, Türkiye



İÇİNDEKİLER

- 66 Karaciğer Naklinde ve Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Prohepsidin ve Demir Parametrelerinin Değişiminin Araştırılması**
A Study of Changes in Prohepcidin and Iron Levels in Patients with Liver Transplant and Chronic Viral Hepatitis
Özlem ÖZDEMİR, Mesut AKARSU, Pınar TOSUN TAŞAR, Faize YÜKSEL, Aylin BACAKOĞLU, Tarkan ÜNEK, Fatih DEMİRKAN, Sedat KARADEMİR; İzmir, Erzurum, Türkiye
- 72 Metastatik Akciğer Kanseri Hastalarında Depresyon ile Enflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Depression and Inflammation Markers in Patients with Metastatic Lung Cancer
Ipek ÖZÖNDER ÜNAL, Atakan TOPÇU; İstanbul, Türkiye
- 80 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği ve Kardiyak Otonomik Fonksiyonlara Etkisi**
The Effect of Methylphenidate Treatment on Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Özgür KIZILCA, Saliha BAYKAL; Tekirdağ, Türkiye



Farklı Glioma Alt Tiplerinde Sitoprotektif NRF2/KEAP1/P62/SQSTM1 Sinyal Yolunun Mutasyon ve Ekspresyon Profilinin Karşılaştırmalı Analizi: Bir *In Silico* Çalışma

Comparative Analysis of the Mutation and Expression Profile of the Cytoprotective NRF2/KEAP1/P62/SQSTM1 Signaling Pathway in Different Glioma Subtypes: An *In Silico* Study

✉ Dilara Fatma AKIN¹, ✉ Sedef Hande AKTAŞ²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma ve Klinik Merkezi; Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalı; Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZ

Amaç: NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 sinyalizasyon yolu, redoks homeostazında önemli rol oynayan antioksidan enzimlerin ve detoksifikasyon proteinlerinin ana düzenleyicisidir. Yapısal olarak aktif NRF2/KEAP1 yolunun, tümörigenezi ve metastatik süreçleri inhibe ettiği ve kemorezistansı teşvik eden hayatta kalma yanlısı genleri indüklediği için kanserde çok önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Yoluğun fonksiyonunun bozulduğu moleküler mekanizmalar ile beyin tümörleri gelişimi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı NRF2/KEAP1 yolunun genetik değişikliklerini ve ifade seviyesi farklılıklarını düşük dereceli glioma (LGG) ve glioblastoma multiforme (GBM) patolojisinde karşılaştırmalı olarak analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: GBM ve LGG hastalarına ve sağlıklı doku örneklerine ait gen ekspresyon profilleri ve DNA dizileri, kanser genom atlas veri tabanından indirildi. KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 genlerinin mutasyon ve ifade profilleri kapsamlı olarak analiz edildi. Çalışmada sadece gen ekspresyonu ve mutasyon paternlerinin tespiti değil, aynı zamanda hedef genlerin sağkalım üzerine olan etkileri de belirlendi. Ayrıca belirlenen değişikliklerin hastalık yapıcı patojenik özellikleri tahmini için PolyPhen-2 ve SNAP araçları kullanıldı.

Bulgular: Her iki kanser grubu için KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 genlerinde toplam 16 (12 missense mutasyon, 1 nonsense mutasyon, 1 delesyon, 2 translokasyon) mutasyon ve gen amplifikasyonu belirlendi ve mutasyon taşıma sıklığı %4,6 idi. LGG'li 1 hastada IDH1 R132H ve NRF2 S164* mutasyon birlikteliği belirlendi. LGG ve GBM alt tiplerinin her ikisi için de KEAP1, NRF2 ve HMOX1 gen ekspresyon seviyeleri, hasta örneklerinde sağlıklı örneklerle göre yüksek olarak belirlendi (p<0,05).

Sonuç: NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 sinyalizasyon yolu, anomalilerinin hedeflenmesi ile glioma tedavisinde özellikle kemoterapi duyarlılığı için yeni terapötik yaklaşımlar sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 yolu, glioma, mutasyon, gen ekspresyonu, oksidatif stress

ABSTRACT

Aim: The NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 pathway is the master regulator of antioxidant enzymes and detoxification proteins, both of which play a critical role in redox homeostasis. It shows that this structurally active pathway has a crucial role in cancer as it inhibits tumorigenesis and metastatic processes and it induces pro-survival genes that promote chemoresistance. The relationship between the molecular mechanisms causing the pathway to malfunction and the development of brain tumors has yet to be fully clarified. The aim of this study is to analyze the genetic changes and expression level differences of the NRF2/KEAP1 pathway comparatively in low-grade gliomas (LGG) and glioblastoma multiforme (GBM) pathology.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilara Fatma AKIN, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

Tel.: +90 536 302 68 16 **E-posta:** dilarafatmaakin@gmail.com, dilarabali@ohu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0903-0017

Geliş tarihi/Received: 31.05.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 06.01.2023

Sunulduğu Kongre: Çalışma 14. Ulusal Tıbbi Genetik Dijital Kongresi'nde 20-22 Kasım 2020 tarihleri arasında özet olarak sunulmuştur.

Materials and Methods: Gene expression profiles and DNA sequences of GBM (n=591) and LGG (n=511) patients and healthy tissue were downloaded from the TCGA database. Not only were gene expression and mutation patterns determined in this study, but also the impacts of genes on survival were assessed. PolyPhen-2 and SNAP tools were used to estimate the pathogenic properties of the changes identified.

Results: A total of 16 mutations and gene amplification were identified in the *KEAP1*, *NRF2*, *p62/SQSTM1*, *HMOX-1*, and *MOAP1* for both cancer groups, and the mutation carrying frequency was 4.6%. IDH1 p.R132H and NRF2 p.S164* mutation association was determined in 1 patient with LGG. *KEAP1*, *NRF2*, and *HMOX1* expression levels for both LGG and GBM subtypes were determined to be high in patient samples compared to healthy samples (p<0.05).

Conclusion: By targeting the NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 pathway anomalies, new therapeutic approaches can be provided in the treatment of glioma, particularly for chemotherapy sensitivity.

Keywords: NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 signaling pathway, glioma, mutation, gene expression, oxidative stress

GİRİŞ

Beyin dokusu sınırlı antioksidan kapasiteye sahiptir ve daha yüksek enerji gereksinimi ve daha yüksek lipid ve demir içeriği nedeniyle oksidatif strese karşı son derece savunmasızdır. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin yoğunlaştığı bir ortamda nörotransmitterlerin oto-oksidasyon özellikleri ve oksitlenmiş nörotransmitterler reaktif oksijen türlerinin (ROS) daha fazla üretilmesine neden olma potansiyeline sahiptir¹⁻³. Bu durum beyinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra bilişsel işlev bozukluklarına ve geriliğe neden olur. Beş yüzden fazla sitoprotektif genin işlemlerini kontrol eden NRF2 transkripsiyon faktörünün transaktivasyonundan sorumlu olan NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 yolağı, hücreleri ve dokuları elektrofilik, oksidatif ve ksenobiyotik stresten korumada önemli bir hücrel bileşendir⁴⁻⁶. NRF2, normal koşullar altında sitoplazmada KEAP1'e bağlanır. Hücreler oksidatif strese maruz kaldıkça, NRF2'nin sitoplazmada bağlı olduğu KEAP1'den ayrıldığı ve hedef genine bağlandığı ve transkripsiyonu uyardığı çekirdeğe hareket ettiği bulunmuştur^{7,8}. NRF2'nin KEAP1'e bağlı regülasyonuna ek olarak, çeşitli alternatif KEAP1'den bağımsız mekanizmalar, NRF2'nin regülasyonuna katkıda bulunur. Bunlar, hücrel NRF2 proteinini ve NRF2 ve KEAP1'in aktivitesinde bir artışa neden olan etkileşimini engelleyen p62/SQSTM1'in KEAP1'e bağlanmasını içerir⁷⁻⁹. Anormal NRF2/KEAP1 yolağı, tedavi direncinin gelişmesine neden olur ve sitoprotektif genlerin konstitütif ekspresyonu nedeniyle kanser hücrelerine bir büyüme avantajı sağlar^{3,5-8}. Kötü huylu hücrelerin, artan NRF2 yolağı aktivitelerinden yararlandıkları bilinmektedir. Bu durum ilk olarak akciğer kanserinde ve daha sonra yumurtalık, pankreas, karaciğer, pediatrik lösemi ve mesane kanserleri gibi diğer çeşitli kanser türlerinde keşfedildi⁶⁻⁹.

Gliomalar, beyin tümörlerinin en malign ve agresif şeklidir ve beyin kanserine bağlı ölümlerin çoğundan sorumludurlar. Gliomalar, malign beyin tümörlerinin %81'ini temsil eden en yaygın primer intrakraniyal tümördürler^{10,11}. Son veriler, glioblastoma hücreleri dahil olmak üzere çeşitli kanser hücreleri tiplerinde "ROS proliferasyonu, hayatta kalmayı ve migrasyonu teşvik etmede vazgeçilmez bir katılımcıdır" ifadesini

desteklemektedir^{2,3,11}. ROS'un aşırı üretiminin bu değişiklikleri teşvik etmede rol oynadığı bilinmektedir^{2,3,10,12}. Bu çalışmanın amacı, glioma alt tiplerinde NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 yolağı genlerindeki patojenik mutasyonların ve ekspresyon seviyesi profillerinin fonksiyonel etkilerini tahmin etmek ve ayrıca bu yolak unsurlarının glioma patogenezi ve progresyonu üzerindeki etkilerini netleştirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veri Toplama

Glioblastoma multiform (GBM) ve düşük dereceli glioma (LGG) veri setleri cBioPortal veri tabanından temin edilmiş olup, hasta grubumuza ait demografik, klinik ve genetik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mutasyon Profil Analizi

cBio Cancer Genomics Portal (<http://cbioportal.org>), mutasyon verilerini sağlamak için Kanser Genom Atlas'tan (TCGA) alınan verileri kullanan açık erişimli bir biyoinformatik araçtır¹³. GBM (n=591) ve LGG (n=511) hasta örneklerinde KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'de bulunan mutasyonları kapsamlı bir şekilde incelemek için web arayüzünden ilgili kanser türü olarak seçildi. Bu amaçla ilgilenilen genlerin ara yüzünün sağladığı özellikler kullanılarak cBioportal ile kapsamlı mutasyon profil analizleri gerçekleştirildi.

Mutasyon Etkisinin *In Silico* Analizi

KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'de bulunan mutasyonların olası patojenitesi, PolyPhen-2, SNAP ve COSMIC veri tabanlarından alınan puanlar kullanılarak belirlendi. PolyPhen-2, yanlış anlamalı mutasyonun proteine zarar verme olasılığını tahmin eder ve kullanıcıya bu sonucu (büyük bir olasılıkla zarar verici, muhtemelen zarar verici, benin veya bilinmeyen) bir skor ile verir¹⁴. SNAP, çeşitli dizi ve varyant özelliklerini göz önünde bulundurarak etki ve nötr varyantlar/eş anlamalı olmayan SNP'ler arasında ayırım yapan çevrimiçi bir araçtır¹⁵. Ayrıca, tespit edilen mutasyonlar COSMIC veri tabanında tarandı ve patojenite puanları belirlendi¹⁶. Ayrıca

Tablo 1. GBM ve LGG'li hastaların demografik, klinik ve genetik verileri

Özellik	GBM n=591 (%)	LGG n=511 (%)
Cinsiyet		
Erkek/Kadın/NA	175/122/294	285/226
Tanı yaşı, yıl	59,6 (aralık, 21-89)	43 (aralık, 19-87)
İrk kategorisi		
Beyaz	252 (43,1)	474 (92,7)
Siyahi veya Afrikan Amerikan	31 (5,3)	21 (4,1)
Asya	4 (0,7)	7 (1,3)
UD	297 (50,2)	9 (1,7)
Örneklem tipi		
Primer	584 (98,8)	511 (100)
Rekürrens	7 (1,2)	-
Genel sağkalım durumu		
Yaşıyor	103 (17,4)	388 (75,9)
Ölmüş	478 (80,8)	125 (24,4)
UD	10 (1,7)	-
Radyasyon tedavisi		
Evet	236 (39,9)	296 (57,9)
Hayır	41 (6,9)	183 (35,8)
UD	314 (53,1)	34 (6,6)
Tümör hastalık anatomisi		
MSS	-	511 (100)
Beyin	298 (50,4)	-
UD	293 (49,5)	-
Tümör alt tipleri		
Glioblastoma multiform	591 (100)	-
Astrositom	-	192 (37,5)
Oligodendroglioma	-	189 (36,9)
Oligoastrositom	-	130 (25,4)
Neoplazma histolojik derece		
Derece I	-	-
Derece II	-	248
Derece III	-	263
Derece IV	-	-
UD	-	-
Genetik anormallikler	Olgu (sıklık %)	
IDH1 mutasyonu	25 (6,3)	394 (76,8)
IDH2 mutasyonu	1 (0,3)	21 (3,5)
NFE2L2 mutasyonu	1 (0,3)	1 (0,2)
SQSTM1 mutasyonu	3 (0,8)	2 (0,4)
HMOX1 mutasyonu	2 (0,5)	-
MOAP1 mutasyonu	2 (0,5)	1 (0,2)
SQSTM1-NTRK2 füzyonu	-	1 (0,2)
KEAP1 amplifikasyonu	7 (1,2)	12 (2,4)
NFE2L2 derin delesyonu	1 (0,2)	1 (0,2)

Tablo 1. Devamı

Özellik	GBM n=591 (%)	LGG n=511 (%)
Genetik anormallikler	Olgu (sıklık %)	
SQSTM1 amplifikasyonu	1 (0,2)	2 (0,4)
SQSTM1 derin delesyonu	1 (0,2)	2 (0,4)
HMOX1 amplifikasyonu	2 (0,5)	4 (0,8)
HMOX1 derin delesyonu	1 (0,3)	3 (0,6)
TXNRD2-HMOX1 füzyonu	1 (0,2)	-
MOAP1 derin delesyonu	1 (0,2)	-
1p statü		
Kazanılmış	41 (6,9)	12 (2,34)
Kayıp	8 (1,3)	173 (33,8)
Adlandırılmamış	477 (80,7)	307 (60)
UD	65 (10,9)	19 (3,72)
19q statü		
Kazanılmış	144 (24,3)	19 (3,7)
Kayıp	22 (3,7)	185 (36,2)
Adlandırılmamış	313 (52,9)	233 (45,5)
UD	112 (18,9)	74 (14,4)

UD: Uygun değil, MSS: Merkezi sinir sistemi, LGG: Düşük dereceli glioma, GBM: Glioblastoma multiform

tespit edilen mutant amino asitlerin evrimsel koruma analizleri, PolyPhen-2'deki "çoklu dizi hizalama" ile farklı türler arasında değerlendirildi.

Gen Ekspresyonu ve Sağkalım Analizleri

GEPIA, tümör veya normal dokularda diferansiyel ekspresyon analizi, kanser türlerine veya patolojik evrelere göre profil oluşturma, sağkalım analizi, benzer gen tespiti ve korelasyon analizi gibi özelleştirilebilir analizler sağlamak için geliştirilmiş interaktif bir araçtır¹⁷. KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 ekspresyonlarının profilleri, TCGA verilerinden elde edilen GBM (n=163), LGG (n=518) örneklemelerinin ve 207 sağlıklı dokunun verileri kullanılarak GEPIA ile oluşturulan kutu diyagram grafiklerinde analiz edildi. Farklı gen ekspresyon seviyelerine göre genlerin sağkalım analizleri (genel/hastalısız) GEPIA kullanılarak yapıldı. Sağkalım grafikleri oluşturmak için %95 güven aralığına sahip Log-rank testine dayalı genel sağkalım (OS) ve hastalısız sağkalım (DFS) analizleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde kullanılan tüm istatistiksel analizler GEPIA veri tabanında yapıldı. Diferansiyel ekspresyonu ölçmek için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. GEPIA, gen ekspresyonuna dayalı olarak nüksüz sağkalım olarak da adlandırılan OS veya DFS analizini yapar. GEPIA, hipotez testi için Log-rank testini, Mantel-Cox testini kullanır. Düşük ve yüksek ekspresyon gruplarını karşılaştırmak için Log-

rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlı değer $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

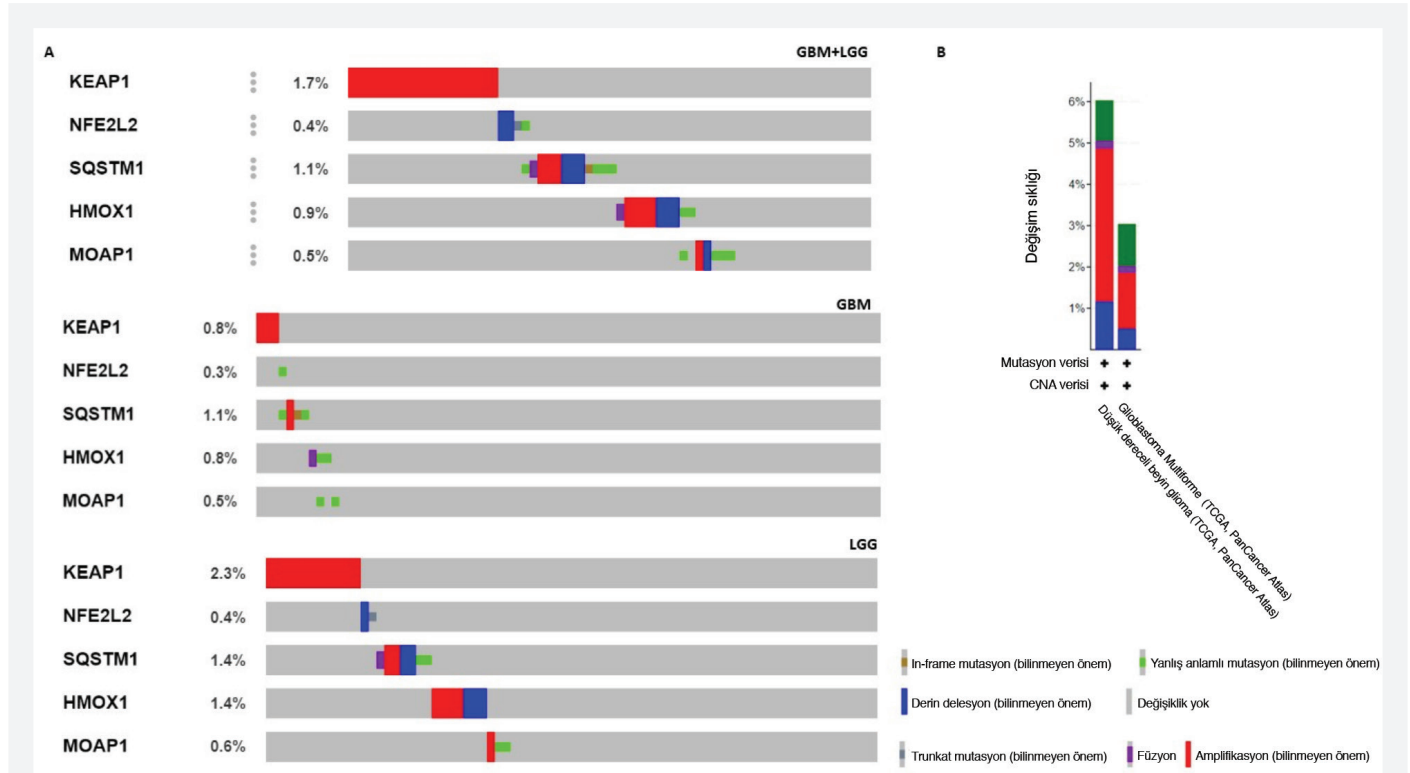
Mutasyon Profil Analizi Bulguları

GBM ve LGG hasta örneklerinde KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'deki genetik değişiklikleri belirlemek amacıyla 1106 hastanın genom dizilim verilerini analiz etmek için cBioPortal arayüzü kullanıldı. GBM ve LGG hastalarının %4,6'sında KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'de en az bir genetik değişiklik olduğu bulundu. Tüm çalışma genlerinde toplam 16 genetik değişiklik (12 yanlış anlamlı, 1 anlamsız, 1 delesyon, 2 translokasyon) tespit edildi (Tablo 2). Analiz edilen genler arasındaki değişim sıklığı incelendiğinde hasta grupları arasında mutasyonu fazla olan genin KEAP1 (%1,7), mutasyonu az olan genin ise NRF2 (%0,4) olduğu belirlendi (Şekil 1). KEAP1'de herhangi bir nükleotit değişikliği saptanmazken, her iki glioma alt tipinde genin amplifikasyonu bulundu. GBM ve LGG hasta örneklerinde çalışma genlerine ait proteinlerin domainlerinde saptanan mutasyonların lokalizasyonu Şekil 2'de temsili olarak gösterilmiştir.

LGG Hastalarında Mutasyon Profil Analiz Bulguları

LGG genetik anomalilerini taşıma sıklığı %6,1 olarak belirlendi. LGG grubunda altı mutasyon (NRF2, p.S164*; SQSTM1, p.R107Q ve p.A2V; MOAP1, p.K164N ve p.R204T) tespit edildi. Bulgularımıza göre, NRF2 geninde bulunan anlamsız p.S164* mutasyonunun, NRF2 polipeptidinin 164. amino asitte erken sonlanmasına neden olduğu ve bunun sonucunda trunkat bir protein oluşumuna neden olduğu düşünüldü. Glioma için NRF2 p.S164* ve IDH1 p.R132H yanlış anlamlı mutasyon karakteristiğinin bir arada bulunduğu Astrositom alt tipinde bir hasta vardı.

Astrositom alt tipi SQSTM1 olan iki farklı hastada SQSTM1, p.R107Q ve p.A2V yanlış anlamlı mutasyonlar tanımlandı. p.A2V mutasyonunu taşıyan hastanın IDH1 p.R132H mutasyonunu da taşıdığı belirlendi. Nöral gelişimden sorumlu bir tirozin kinaz olan NTRK2 ile p62/SQSTM1 t (5;9) (q35;q21) füzyon geni, oligodendroglioma alt tipine sahip bir hastada tanımlandı. Astrositom alt tipinde IDH1 p.R132H yanlış anlamlı mutasyon taşıyan iki farklı hastada, apoptozda anahtar rol oynayan BH3 benzeri bir protein olan apoptoz modülatörü 1 (MOAP-1), PNMA alanında p.K164N ve p.R204T mutasyonları ile tanımlandı.



Şekil 1. GBM ve LGG kanserli hasta grubunda (A, B) KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP-1 genlerindeki mutasyonların dağılımı

GBM: Glioblastoma multiforme, LGG: Düşük dereceli glioma

GBM Hastalarında Mutasyon Profil Analizi Bulguları

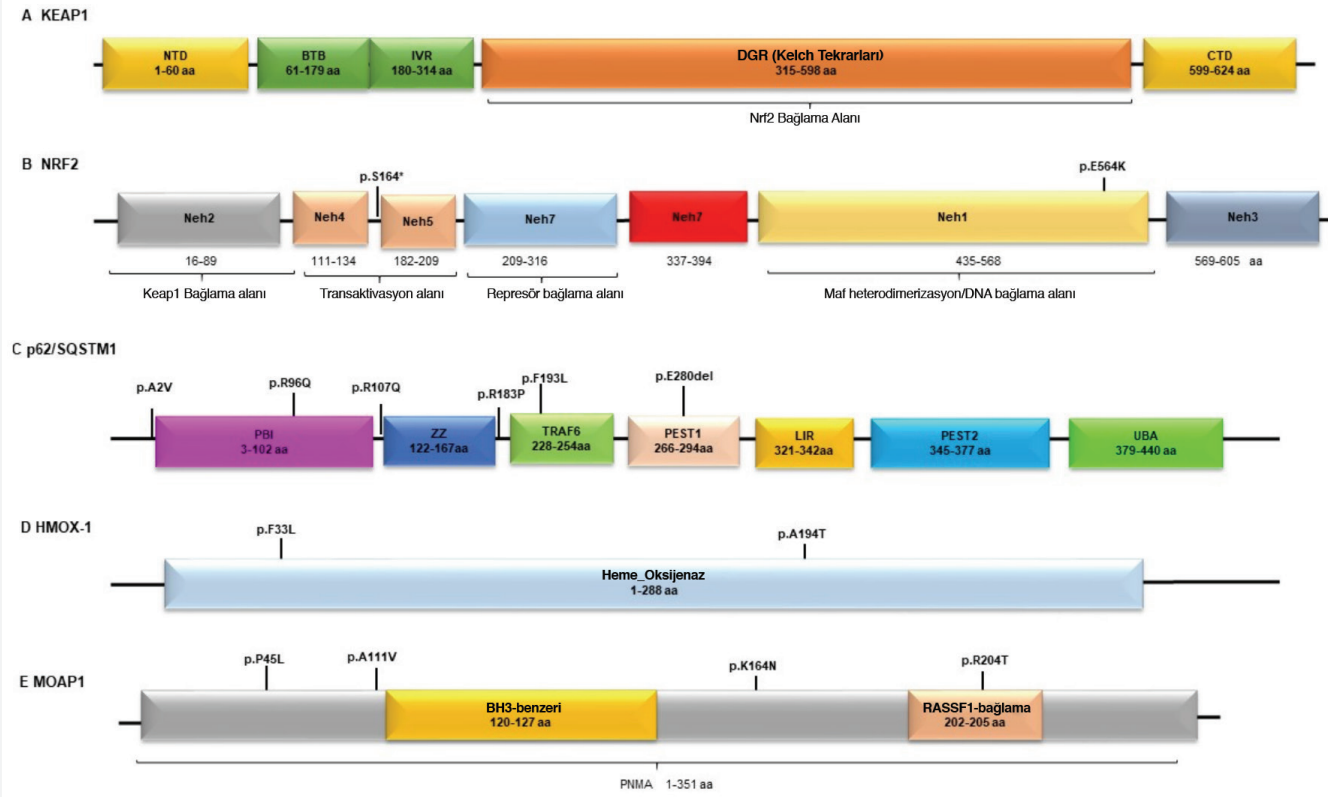
GBM genetik anomalilerinin taşıma prevalansı %3,5 olarak saptandı. GBM grubunda on mutasyon NRF2, p.E564K; p62/SQSTM1 p.R96Q; p.E280del, p.F193L; p.R183P, *HMOX-1*, p.A194T; p.F33L, *TXNRD2-HMOX1* füzyon geni; *MOAP-1*, p.P45L; p.A111V tespit edildi. NRF2-p62/SQSTM1; HMOX1-MOAP1 birlikteliği olan mutasyon taşıma sıklığı, GBM hasta grubu için istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,055$). p62/SQSTM1'de tanımlanan mutasyonlar, PBI, LIR ve TBS alanlarındaydı. p.R183P mutasyonu, TBS Alanındaydı. Aynı alanda p.F193L ve PBI alanında p.R96Q mutasyonu, IDH2 p.G383V ve p.K251N yanlış anlamlı mutasyonları taşıyan 23 yaşında bir kadın hastada tanımlandı. Aynı hastada DNA bağlama alanı p.E564K yanlış anlamlı mutasyonunda NRF2 olduğu belirlendi. SOSTM1 p.E280del çerçeve kayması delesyon, LIR alanındaydı. Ek olarak füzyon geni t(5;9)(q35;q21), nöral gelişimden sorumlu bir tirozin kinaz olan p62/SQSTM1 ve NTRK2 ile tanımlandı. HMOX1 mutasyonları sadece GBM hasta grubunda tespit edildi. HMOX-1'de tespit edilen tüm yanlış anlamlı mutasyonlar, Heme oksijenez alanında bulunuyordu.

MOAP1'deki iki yanlış anlamlı mutasyon (p.P45L ve p.A111V), PNMA alanında tanımlandı.

Mutasyon Etkisinin *In Silico* Analizinin Bulguları

PolyPhen-2, SNAP Veri tabanı ve COSMIC programlarının analiz sonuçlarına göre çalışmamızda tespit edilen mutasyonlardan özellikle NRF2 p.E564K, SQSTM1 p.R96Q ve HMOX1 p.F33L mutasyonlarının, 1'e yakın olmaları ve "etkilenmeleri" nedeniyle skorlarının patojenik olabileceği ve hastalık yapıcı özelliklere sahip olduklarının öngörülebildiği belirlendi.

Özellikle Tablo 2'de GBM hasta grubunda bulunan mutasyonların tamamının patojenik olduğu görülmektedir. Çoklu dizi hizalama analizi sonucunda, tespit edilen 12 mutasyondan 10'unun, farklı türler arasında korunan kritik noktada bulunan amino asitlerini değiştirdiği keşfedildi. Ayrıca NRF2'de bulunan, p.E564K, p.S164*; SQSTM1 p.R96Q, p.R183P ve p.R107Q; HMOX1 p.A194T, p.F33L mutasyonları COSMIC veri tabanında somatik mutasyonlar olarak mevcuttur ve farklı solid kanser türleri için özellikle belirtilmektedirler.



Şekil 2. GBM ve LGG hastalarında tespit edilen KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 proteinlerinin ve mutasyonlarının alan mimarisinin şematik gösterimi (A) İnsan Keap1, 624 amino asit içeren bir polipeptittir. (B) İnsan NRF2'si, yedi Neh alanı içeren 605 amino asit içeren bir polipeptittir. (C) İnsan p62/SQSTM1, 440 amino asit içeren bir polipeptittir. (D) İnsan HMOX-1, 288 amino asit içeren bir polipeptittir. (E) İnsan MOAP1, 351 amino asit içeren bir polipeptittir

GBM: Glioblastoma multiform, LGG: Düşük dereceli glioma

Tablo 2. LGG ve GBM hastalarında NRF2, p62/SQSTM1, HMOX1 ve MOAP1 genlerinin mutasyonları

No	Gen	Nt alterasyon	Rs sayı	Alterasyon tipi	Lokalizasyon	AA pozisyonu	IDH1/2 Mutasyonu ile birlikte bulunma	Kanser tipi	Tümör tipi	Klinik önem		
										PolyPhen-2 (skor)	SNAP (skor)	COSMIC tahmin
C-1	NRF2	c.1687G>A	COSV67960917	Yanlış anımlı mutasyon	Neh1 DNA baglama alanı	p.E564K	p.G383V p.K251N	GBM	Primer	Büyük bir olasılıkla zarar verici (1.00)	Etki (51)	Patojenik (0.94)
C-2	NRF2	c.491C>G	COSV67962580	Anlamsız mutasyon	Neh5 alanı	p.S164*	p.R132H	LGG	Primer	NA	NA	Patojenik (0.91)
C-3	SQSTM1	c.287G>A	COSV62435109	Yanlış anımlı mutasyon	PBI alanı	p.R96Q	p.G383V p.K251N	GBM	Primer	Büyük bir olasılıkla zarar verici (1.00)	Etki (60)	Patojenik (0.99)
C-4	SQSTM1	-	-	Delesyon	LIR alanı	p.E280del	-	GBM	Primer	NA	NA	UNK
C-5	SQSTM1	c.579C>T	COSV100657686	Yanlış anımlı mutasyon	TBS alanı	p.F193L	p.G383V p.K251N	GBM	Primer	Benin (0.12)	Etki (30)	Nötr (0.02)
C-6	SQSTM1	c.548G>C	COSV100657714	Yanlış anımlı mutasyon	TBS alanı	p.R183P	-	GBM	Primer	Benin (0.22)	Etki (38)	Patojenik (0.97)
C-7	SQSTM1	c.320G>A	COSV62434138	Yanlış anımlı mutasyon	-	p.R107Q	-	LGG	Primer	Muhtemelen zarar verici (0.65)	Nötr (-10)	Patojenik (0.90)
C-8	SQSTM1	c.5C>T	COSV62435509	Yanlış anımlı mutasyon	PBI alanı	p.A2V	p.R132H	LGG	Primer	Benin (0.33)	Nötr (-94)	UNK
C-9	SQSTM1	t(5;9) (q35;q21)	-	Füzyon geni	-	SQSTM1-NTRK2	-	LGG	Primer	NA	NA	UNK
C-10	HMOX1	c.580G>A	COSV53340335	Yanlış anımlı mutasyon	Heme oxygenase alanı	p.A194T	p.R132H	GBM	Primer	Benin (0.02)	Nötr (-83)	Patojenik (0.76)
C-11	HMOX1	c.99C>A	COSV99330761	Yanlış anımlı mutasyon	Heme oxygenase alanı	p.F33L	-	GBM	Primer	Muhtemelen zarar verici (0.86)	Etki (30)	Patojenik (0.96)
C-12	HMOX1	-	-	Füzyon geni	Heme oxygenase alanı	TXNRD2-HMOX1	-	GBM	Primer	NA	NA	UNK
C-13	MOAP1	c.134C>T	COSV52092948	Yanlış anımlı mutasyon	PNMA alanı	p.P45L	-	GBM	Primer	Büyük bir olasılıkla zarar verici (0.98)	Etki (66)	Nötr (0.03)
C-14	MOAP1	c.332C>G	COSV52092285	Yanlış anımlı mutasyon	PNMA alanı	p.A111V	-	GBM	Primer	Muhtemelen zarar verici (0.61)	Nötr (-83)	Nötr (0.05)
C-15	MOAP1	c.492G>C	COSV993365609	Yanlış anımlı mutasyon	PNMA alanı	p.K164N	p.R132H	LGG	Primer	Büyük bir olasılıkla zarar verici (0.99)	Etki (17)	Nötr (0.46)
C-16	MOAP1	c.614G>A	COSV52093035	Yanlış anımlı mutasyon	PNMA alanı	p.R204T	p.R132H	LGG	Primer	Büyük bir olasılıkla zarar verici (0.96)	Etki (55)	Nötr (e 0.04)

UNK: Bilinmiyor, NA: Mevcut değil, SNP: Tek nükleotid polimorfizm, C: Değişim, UTR: Çevrilmemiş bölge, LGG: Düşük dereceli glioma, GBM: Glioblastoma multiforme

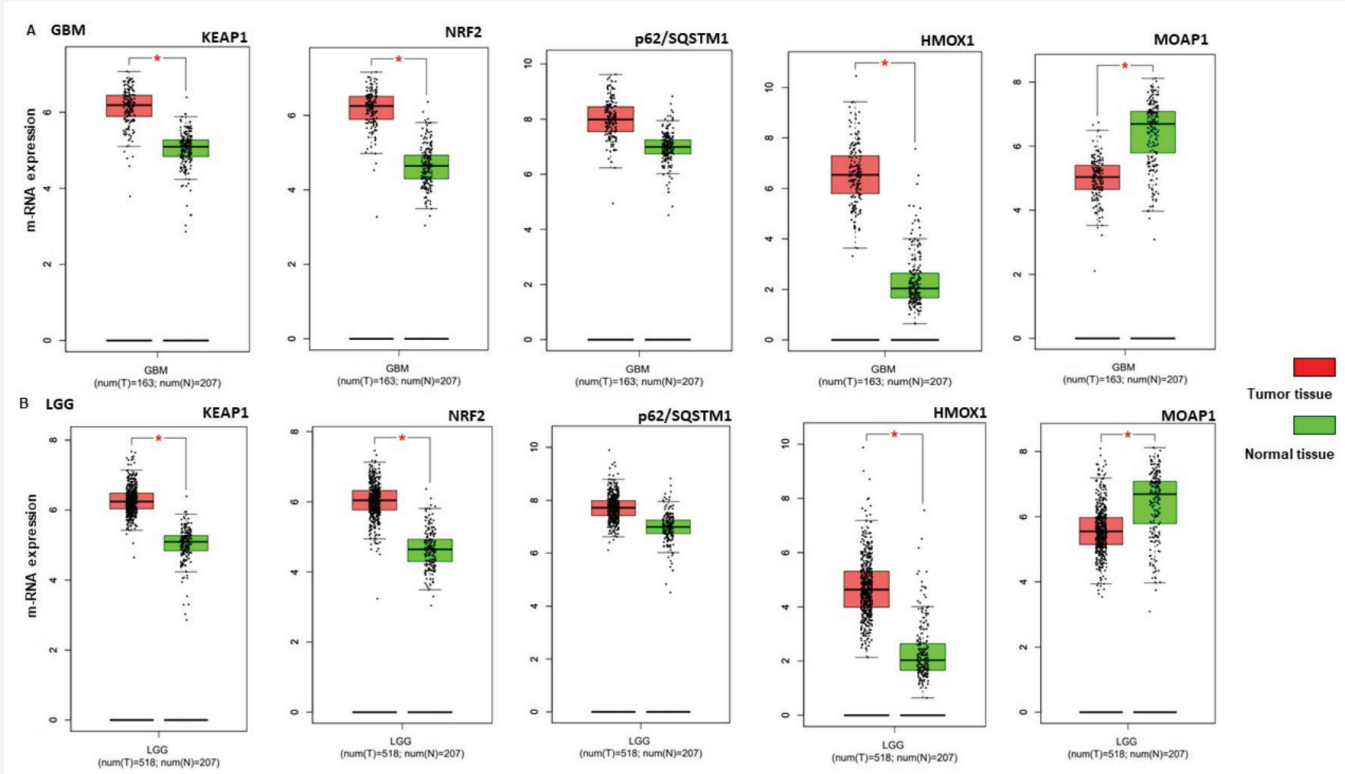
Gen Ekspresyonu ve Sağkalım Analizi Bulguları

GBM (n=163), LGG (n=518) hastalarının sağlıklı gruba göre karşılaştırılması sonucunda KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 gen ekspresyon profilleri belirlendi. Analiz sonuçlarına göre KEAP1, NRF2 ve HMOX1 ekspresyon seviyeleri hasta numunelerinde sağlıklı numunelere göre istatistiksel olarak anlamlı ve her iki kanser grubunda daha yüksek, MOAP1 ekspresyonu ise hasta numunelerinde sağlıklı gruba göre daha düşük bulundu ($p<0,005$) (Şekil 3). LGG grubundaki NRF2 için p değeri, OS analizi bulgularına göre anlamlı bulundu. Düşük düzeyde NRF2 ekspresyonuna sahip olanların, yüksek düzeyde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun OS süresine sahip olduğu bulundu ($p=0,00027$). Ancak DFS analiz sonuçlarımıza göre, LGG hasta grubunda yüksek NRF2 ekspresyonu, düşük NRF2 ekspresyonu olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0011$). HMOX1'in düşük gen ekspresyonuna sahip bireyler, LGG hasta grubunda yüksek gen ekspresyonuna ($p=0,025$) sahip olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bir OS süresine sahipti.

Düşük düzeyde MOAP1 ekspresyonu olan bireyler, yüksek düzeyde ekspresyona sahip olanlara göre daha uzun OS'ye sahipti ($p=0,008$, Şekil 4). SQSTM1 gen ekspresyonu düşük olan bireyler, GBM hasta grubunda gen ekspresyonu yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun DFS periyoduna sahipti ($p=0,0043$, Şekil 5). Ayrıca, yüksek HMOX1 ekspresyonu seviyeleri dışında diğer tüm genlerde ve her iki kanser alt tipinde yüksek ekspresyon seviyelerine sahip bireyler, uzun OS'ye sahipti. Her bir gen için mutasyonlu ve mutasyonsuz bireylerin m-RNA düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. Sonuçlar Şekil 5'te sunulmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda sitoprotektif yolda kilit aktörler olan KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'in mutasyon profilleri ve gen ekspresyon paternleri GBM ve LGG hasta örneklerinde değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Öncelikle TCGA veri setlerinde bulunan toplam 1102 GBM ve LGG hastasının genom dizileme sonuçlarından, ilgilenilen



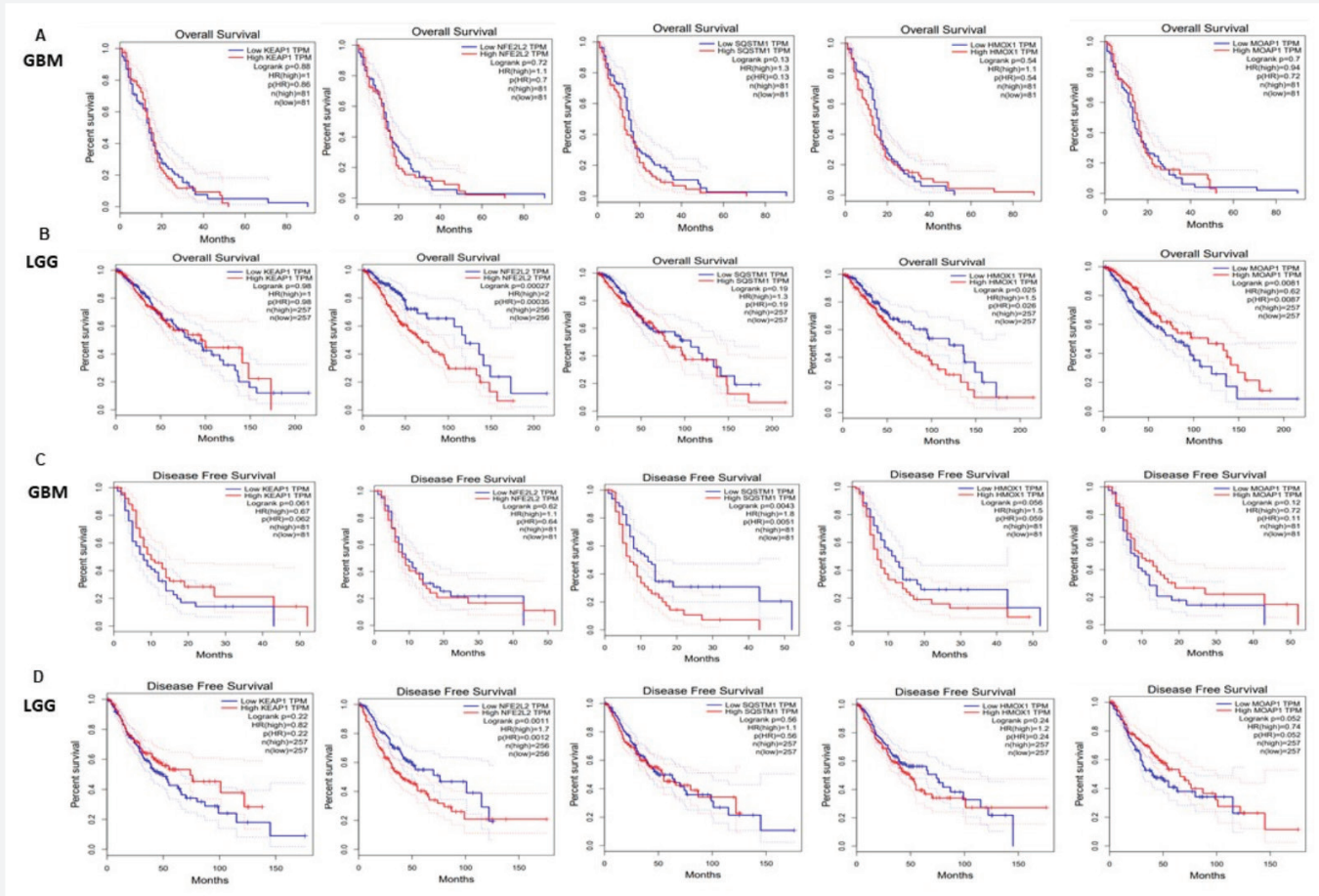
Şekil 3. GBM (A) ve LGG (B) hastalarında GEPIA kullanılarak beyin dokularında *NRF2*, *p62/SQSTM1*, *HMOX-1* ve *MOAP1* genlerinin dokuya özgü diferansiyel ekspresyonunun karşılaştırmalı analizi. Tümör ve normal dokular arasında *NRF2*, *p62/SQSTM1*, *HMOX-1* ve *MOAP1* genlerinin m-RNA ekspresyonu. Gen ekspresyon seviyelerini ölçmek için TPM (Milyon Başına Transkript) kullanıldı. Ekspresyon verileri önce diferansiyel analiz için log2 (TPM+1) dönüştürülür ve log2FC medyan (Tümör) – medyan (Normal) olarak tanımlanır. Önceden ayarlanmış eşiklerden daha yüksek [log2FC] değerlerine ve daha düşük q değerlerine sahip genler, diferansiyel olarak ekspresyon edilmiş genler olarak kabul edilir. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi. Log2(TPM + 1) log ölçeği için kullanıldı

GBM: Glioblastoma multiform, LGG: Düşük dereceli glioma

KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 genlerinin mutasyon profilleri kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Çalışmamızda GBM ve LGG hastalarında NRF2/KEAP1 sinyal yolağında saptanan 16 mutasyondan 12'si yanlış anlamlı mutasyon, 1'i anlamsız mutasyon, 1'i delesyon ve 2'si translokasyon bulundu. Hasta gruplarının LGG için %6,1, GBM için %3,5 oranında mutasyon taşıdığı ve her iki tümör tipi için de en fazla genetik anormallik taşıyan genin %1,7 oranında KEAP1 olduğu belirlendi. Çalışma genlerinde, özellikle genlerin önemli alanlarını kodlayan dizilerde mutasyonlar tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz NRF2 p.E564K, p62/SQSTM1 p.R96Q ve HMOX1 p.F33L yanlış anlamlı mutasyonların, türler arası evrimsel analizi sonuçlarına göre evrim sürecinde korunan kritik amino asitleri etkilediği belirlendi. Evrimsel analiz sonuçlarına göre, söz konusu yanlış anlamlı mutasyonların, evrimsel süreç boyunca korunmuş amino asitler üzerindeki etkileri ve bunların alanlarından, fonksiyonel patojenik etki analizleri sonucunda elde edilen olası patojenik özellikleri ve antioksidan yanıt genlerinin

ekspresyonunu değiştirme olasılığından dolayı glioma gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir.

NRF2-ECH homoloji alanları olarak bilinen yüksek oranda korunmuş yedi alan vardır^{6,8,9,18}. NRF2'de tanımladığımız p.E564K mutasyonu, proteinin Maf heterodimerizasyon/DNA bağlama alanı/Neh1'ü üzerinde bulunur. Neh1, NRF2 dimerizasyon partnerleri, sMaf proteinleri ile DNA bağlanması ve heterodimer oluşumu için gerekli olan iyi korunmuş bir CNC-bZIP bölgesi ve ayrıca NRF2 nükleer translokasyonu için gerekli bir nükleer lokalizasyon sinyali içerir. Ayrıca Neh1, NRF2 protein stabilitesini düzenlemek için E2 ubiquitin-konjugasyon enzimi UbcM2 ile etkileşime girebilir^{5,6,8,9,18}. NRF2'nin bir transkripsiyon faktörü olduğu düşünülürse, p.E564K mutasyonu, detoksifikasyondan sorumlu genlerin aktivasyonunu/konstitütif ekspresyonunu etkileyecek bir konumdur ve aynı mutasyon NLS sinyalini içeren alanda yer aldığı için proteinin lokalizasyonu açısından potansiyel bir sorun oluşturabilir.



Şekil 4. Farklı NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1 seviyelerine göre GBM ve LGG hastalarının OS (A, B) ve DFS'nin (C, D) Kaplan-Meier analizi

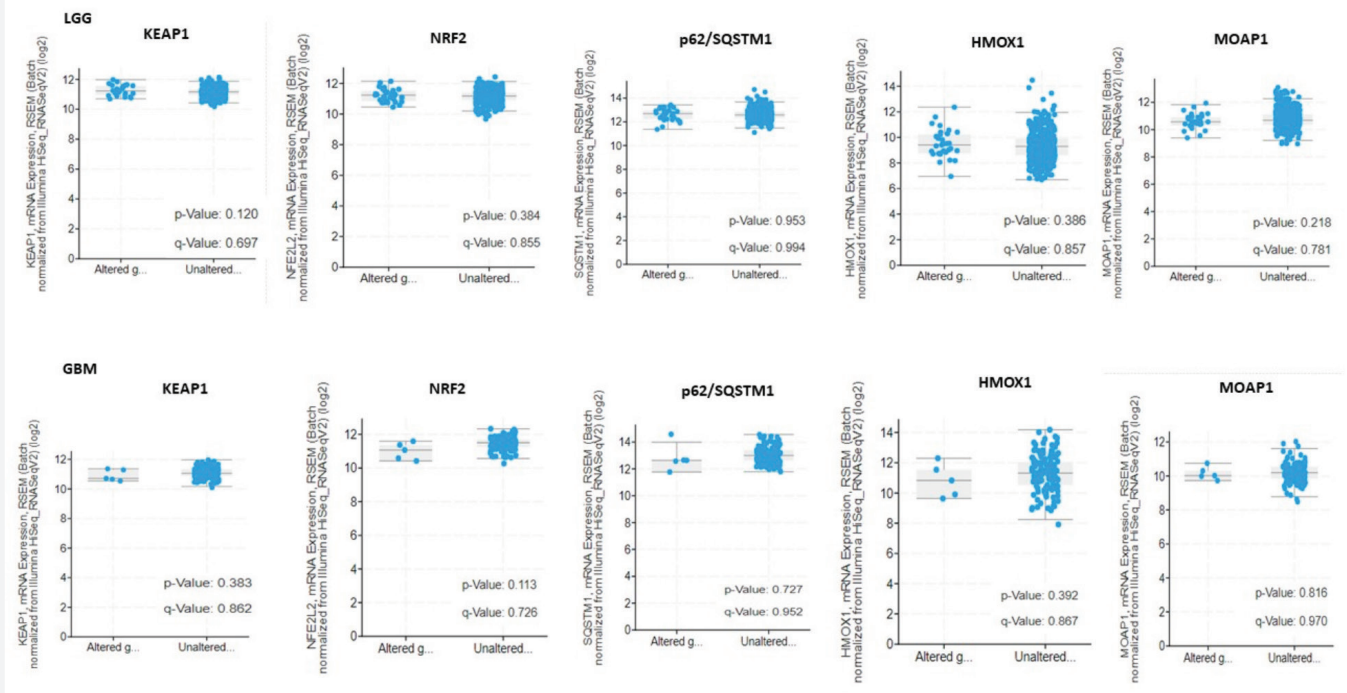
GBM: Glioblastoma multiform, LGG: Düşük dereceli glioma, DFS: Hastalısız sağkalım, OS: Genel sağkalım

NRF2 p.S164* anlamsız mutasyonu kesik mutasyondur ve NRF2 protein sentezi tamamlanmadan önce 164. kodon kadar erken bir zamanda durdurma kodunun oluşumuna neden olması beklenir. IDH1, izositratın alfa-ketoglutarata (α -KG) dönüşümünü katalize ederek sitoplazmada ve peroksisomlarda NADPH üretimi ile enerji metabolizmasında yer alır. Çok sayıda çalışma, IDH1 mutasyonunun NADPH'de düşüşe ve hücrelerde ROS birikmesine neden olabileceğini bildirmiştir^{19,20}. Bununla birlikte, IDH1 mutasyonlarının biyolojik önemi ile hücrel redoks homeostazı arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Özellikle IDH1 p.R132H'yi aşırı eksprese eden hücrelerin kemoterapötik temozolomide karşı daha duyarlı olduğu ve bu hücrelerde NRF2 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir²⁰. NRF2'nin gliomada tedavi direnci ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{3,4,20}. Çalışmamızda LGG alt tipinde IDH1; NRF2 (p.R132H; p.S164*) mutasyonları ve GBM alt tipinde (p.G383V; p.K251N; p.E564K) mutasyonları taşıyan 2 birey bulunmaktadır. cBioPortal ile hastalarda incelendiğinde NRF2 ekspresyon seviyesinin hücrel düzeyde düştüğü belirlendi. Polipeptidin erken sonlanmasına neden olan, LGG'de p.R132H mutasyonunun ve NRF2 p.S164* mutasyonunun ilişkisi kemoterapi duyarlılığına neden olabilir.

Kanonik olmayan yolağın en iyi bilinen mekanizması, p62/SQSTM1 proteini aracılığıyla NRF2 aktivasyonudur. Çok alanlı ve çok işlevli bir protein olan p62/SQSTM1, otofaji

yolağı ve NRF2 aktivasyonu ile hücreleri stresten korur. p62 proteinini kodlayan p62/SQSTM1, OS yanıtı, apoptoz ve hücre farklılaşması dahil olmak üzere çeşitli temel hücrel süreçlerde yer alan bir adaptör proteindir^{4,21}. p62/SQSTM1, ubiquitin proteinlerini otofagozom membranına sabitleyerek istenmeyen moleküllerin parçalanmasını kolaylaştırır. Ayrıca, p62/SQSTM1, nörodejenerasyonla ilişkili çoklu yollar için bir sinyal merkezi görevi görür ve nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak görülür^{4,12,21}. Şekil 2'de gösterilen p.R96Q mutasyonu, protein-protein etkileşimleri için bir modülatör olan PB1 alanını etkiler. Aynı zamanda p.F193L ve p.R183P protein-protein etkileşimlerinde yer alan ZZ tipi çinko parmak alanında bulunur. p.E280del aynı zamanda PEST alanındadır ve çerçeve kayması mutasyona neden olacak ve fonksiyonel olmayan polipeptit üretimine yol açacak bir konumdur. Literatürde, tam uzunluktaki p62/SQSTM1'in, bir pozitif geri besleme döngüsü aracılığıyla NRF2 aktivasyonunu düzenlediği bilinmektedir^{4,12,21}.

NTRK1, 2 ve 3 dahil olmak üzere gen füzyonları, TRK reseptörlerinin yapısal aktivasyonuna veya aşırı ekspresyonuna neden olarak potansiyel olarak onkogeneze yol açar²². p62/SQSTM1-NTRK2 füzyon proteininde, çalışmamızda otofajide yer alan çok işlevli bir sinyal adaptörü olan SQSTM1'in ekson 1-5 ile NTRK2'nin 16-20 eksonlarına birleştiğini, bunun da p62/SQSTM1'in aminoterminal kısmını TrkB'nin kinaz alanına



Şekil 5. Her bir gen için mutasyon durumu gösterilmektedir ve kat değişimi, değiştirilmemiş gruplardaki (A) LGG (B) GBM'deki ekspresyon seviyelerine normalize edilen değiştirilmiş gruplardaki ekspresyon seviyelerini göstermektedir

GBM: Glioblastoma multiform, LGG: Düşük dereceli glioma

bağlayan bir okuma çerçevesinin oluşmasıyla sonuçlandığını saptadık.

Bu da p62/SQSTM1'nin kontrolsüz aktivasyonuna yol açabilir^{4,12,21,22}. Bax bağlayıcı protein MOAP1'in p62 degradasyonu yoluyla p62/SQSTM1-KEAP1-NRF2 sinyalinin düzenlediği literatürde ancak yakın zamanda bildirilmiştir. MOAP1, p62'nin PB1-ZZ alanları ile etkileşime girer ve kendi oligomerizasyonuna ve sıvı-sıvı faz ayırmasına müdahale ederek p62'yi parçalar²³. p.R96Q mutasyonu, PBI alanında bulunduğundan, MOAP1-p62/SQSTM1 etkileşimini etkileme özelliğine sahip olabilir. Ekspresyonu NRF2 proteini tarafından düzenlenen HMOX-1, sitoprotektif bir ajan olarak kabul edilir ve ekspresyon aktivite seviyelerinin modülasyonu terapötik potansiyel sunar. HMOX-1, bir antioksidan, antienflamatuvar, anti-apoptotik faktör olarak kabul edilmiştir ve OS'nin neden olduğu doku hasarına karşı savunma mekanizmalarından birini oluşturduğu bilinmektedir. İnsan glioma tümörlerinde, HMOX-1'in normal beyin dokularına kıyasla ve tümörün ilerlemesi sırasında aşırı eksprese edildiği bilinmektedir, ancak HMOX-1'in glioblastoma tümör ilerlemesini nasıl etkilediğinin altında yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır^{24,25}. Çalışmamızda tespit edilen p.F33L ve p.A96T mutasyonları Heme oksijenaz alanındadır. Evrimsel süreç boyunca türler arasında p.F33L mutasyonunun korunduğunu belirledik. Pölen ve ark.¹² NRF2/p62 aktivasyonunun, GBM'nin mezenkimal alt tipi için prognostik bir belirteç olabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmada GBM alt grubundaki NRF2 ve p62'deki yanlış anlamli mutasyonların (C-1, C-3, C-4, C-5 ve C-6) mezenkimal alt tip gelişiminden sorumlu olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Glioma patogenezinin sorumlu genlerin kapsamlı moleküler profil analizlerini gerçekleştirdik. Çalışmamızın belirli sınırlılıkları olduğunun farkındayız. Bunun nedeni, bu çalışmanın biyoinformatik araçlar kullanılarak sınırlı bir deneysel tasarımla gerçekleştirilmesidir. Bu nedenle, KEAP1, NRF2, p62/SQSTM1, HMOX-1 ve MOAP1'in glioma patogenezi üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için ıslak bir laboratuvar çalışmasına ve daha büyük bir örneklem grubuna ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Aynı hasta popülasyonundan oluşturulan iki tümör grubundaki sağlıklı hasta örneklemelerine göre de gen ekspresyon analizleri yapıldı. Gen ekspresyon profilleri analizimizin bir sonucu olarak, sağlıklı NRF2, KEAP1 ve HMOX-1 örnekleriyle karşılaştırıldığında bu yolağın her iki gliomada da yukarı regüle olduğu bulundu. MOAP1'in ekspresyon seviyesi, sağlıklı örneklem grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p < 0,05$). Ancak, SQSTM1'in ekspresyon düzeyinde herhangi bir önemli değişiklik tespit etmedik.

Çalışmamız GBM ve LGG arasındaki moleküler farklılıkları ve ekspresyon profillerini belirleyerek yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde faydalı olabilecek sonuçlara sahiptir. Bu çalışma, gliomalarda saptanan NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 yolağı mutasyonlarının sıklığının ve moleküler özelliklerinin anlaşılması açısından önemlidir.

Teşekkür

Çalışmamızda kullanılan veriler TCGA Araştırma Ağı'nın halka açık veri tabanından elde edilmiştir: <https://www.cancer.gov/tcga>. Verilerin kullanılabilirliği için TCGA ve GEPIA veritabanlarına teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onayı: *In silico* olarak biyoinformatik analiz edildiği için gerekmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.F.A., Dizayn: D.F.A., Veri Toplama veya İşleme: D.F.A., S.H.A., Analiz veya Yorumlama: D.F.A., S.H.A., Literatür Arama: D.F.A., S.H.A., Yazan: D.F.A.

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

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

KAYNAKLAR

- Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci.* 2004;27:489-95.
- Juurink BH, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med.* 1998;21:309-34.
- Kanamori M, Higa T, Sonoda Y, Murakami S, Dodo M, Kitamura H, et al. Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. *Neuro Oncol.* 2015;17:555-65.
- Ma S, Attarwala IY, Xie XQ. SQSTM1/p62: A Potential Target for Neurodegenerative Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10:2094-114.
- Sajadimajd S, Khazaei M. Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18:538-57.
- Taguchi K, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 System as a Molecular Target of Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2020;13:46.
- Panieri E, Saso L. Potential Applications of NRF2 Inhibitors in Cancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8592348.
- He F, Antonucci L, Karin M. NRF2 as a regulator of cell metabolism and inflammation in cancer. *Carcinogenesis.* 2020;41:405-16.
- Akın-Balı DF, Aktas SH, Unal MA, Kankilic T. Identification of novel Nrf2/Keap1 pathway mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020;37:58-75.
- Sanchez-Perez Y, Soto-Reyes E, Garcia-Cuellar CM, Cacho-Diaz B, Santamaria A, Rangel-Lopez E. Role of Epigenetics and Oxidative Stress in Gliomagenesis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16:1090-8.

11. Ludwig K, Kornblum HL. Molecular markers in glioma. *J Neurooncol.* 2017;134:505-12.
12. Pölönen P, Jawahar Deen A, Leinonen HM, Jyrkkänen HK, Kuosmanen S, Mononen M, et al. Nrf2 and SQSTM1/p62 jointly contribute to mesenchymal transition and invasion in glioblastoma. *Oncogene.* 2019;38:7473-90.
13. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2:401-4.
14. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet.* 2013;7:20.
15. Bromberg Y, Rost B. SNAP: predict effect of non-synonymous polymorphisms on function. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:3823-35.
16. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:941-7.
17. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:98-102.
18. Suzuki T, Yamamoto M. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic Biol Med.* 2015;88:93-100.
19. Li K, Ouyang L, He M, Luo M, Cai W, Tu Y, et al. IDH1 R132H mutation regulates glioma chemosensitivity through Nrf2 pathway. *Oncotarget.* 2017;8:28865-79.
20. Khurshed M, Aarnoudse N, Hulsbos R, Hira VW, van Laarhoven HWM, Wilmink JW, et al. IDH1-mutant cancer cells are sensitive to cisplatin and an IDH1-mutant inhibitor counteracts this sensitivity. *FASEB J.* 2018;32:fj201800547R.
21. Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm. *Essays Biochem.* 2017;61:609-24.
22. Zhao R, Yao F, Xiang C, Zhao J, Shang Z, Guo L, et al. Identification of NTRK gene fusions in lung adenocarcinomas in the Chinese population. *J Pathol Clin Res.* 2021;7:375-84.
23. Tan CT, Chang HC, Zhou Q, Yu C, Fu NY, Sabapathy K, et al. MOAP-1-mediated dissociation of p62/SQSTM1 bodies releases Keap1 and suppresses Nrf2 signaling. *EMBO Rep.* 2021;2:e50854.
24. Castruccio Castracani C, Longhitano L, Distefano A, Di Rosa M, Pittalà V, Lupo G, et al. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide Regulate Growth and Progression in Glioblastoma Cells. *Mol Neurobiol.* 2020;57:2436-46.
25. Liu Y, Liang Y, Zheng T, Yang G, Zhang X, Sun Z, et al. Inhibition of heme oxygenase-1 enhances anti-cancer effects of arsenic trioxide on glioma cells. *J Neurooncol.* 2011;104:449-58.



Neoadjuvan Tedavi Alan Meme Kanseri Hastalarda Yeni Bir Enflamatuvar Belirteç Olan Serum Kalprotektin Düzeyinin Tedaviye Yanıtta Prediktif Değeri

Predictive Value of Serum Calprotectin Level in Response to Treatment, a New Inflammatory Marker in Patients with Breast Cancer Requesting Neoadjuvant Treatment

© Ece BAYDAR¹, © Aliye ÇELİKKOL², © Sibel ÖZKAN GÜRDAL³, © Selçuk ŞEBER⁴

¹Bozüyük Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁴Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Enflamasyon ile kanser arasındaki yakın ilişki vardır. Kalprotektin enflamasyon sırasında salınan bir proteindir. Bu çalışma ile neoadjuvan tedavi alan meme kanserli hastalarda kalprotektin seviyesi ile meme kanseri ilişkisi ve tedavi yanıtı için kalprotektinin prediktif rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif bir araştırma olarak dizayn edilen çalışmamızda 69 meme kanseri tanılı hasta ile hasta grubu ve 20 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Örneklemen tamamından alınan kan tetkiklerinden kalprotektin çalışıldı. Hasta verileri elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 24 adlı paket program kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 89 hasta (69 kanser, 20 kontrol) dahil edildi. Meme kanseri hastalarının median yaşı 48 [minimum (min): 24-maksimum (maks): 73], kontrol grubunda 44,5 (min: 19-maks: 68) olarak saptandı ve iki grubun yaşları benzerdi ($p=0,599$). Meme kanseri hastalarında kalprotektin düzeylerinin ortalaması $28,63 \pm 30,5$, median 16,5 (min: 6,7-maks: 160,7) saptandı. Kontrol grubunda ortalama $16,09 \pm 6,1$ (min: 8,7-maks: 27,4) olarak görüldü ve 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,072$). Ki67 sınıflarına göre kalprotektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($Z=-20,043$; $p=0,041$). Ki67 sınıfı >20 olanların kalprotektin değerleri, ≤ 20 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Kemoterapi tam yanıtını ön görebilecek parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Kalprotektin düzeyi ile tam yanıt arasında ilişki yoktu. Yaş artışı ile tam yanıt arasında pozitif bir ilişki vardı.

Sonuç: Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı fakat kalprotektin seviyesi Ki67 düzeyi ile ilişkili bulundu. Bu önemli ilişkisine rağmen kalprotektin ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki yoktu. Daha büyük örneklem sayıları ile yapılacak çalışmalar anlamlı bir fark oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, serum kalprotektin, enflamasyon, tam yanıt

ABSTRACT

Aim: There is a close relationship between inflammation and cancer. Calprotectin is a protein released during inflammation. The aim of this study is to investigate the relationship between breast cancer and calprotectin levels in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy the predictive role of calprotectin in response to treatment.

Materials and Methods: In our prospective study, a patient group with 69 breast cancer patients and a control group with 20 patients were formed. Calprotectin was studied from the blood tests taken from the whole sample. Patient data were obtained from the electronic record system. In our study, statistical evaluations were made using a package program called IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 24.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ece BAYDAR, Bozüyük Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

Tel.: +90 535 872 84 28 E-posta: ecebaydar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8527-936X

Geliş tarihi/Received: 22.08.2022 Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2023

Results: Eighty-nine patients (69 cancer, 20 controls) were included in the study. The median age of breast cancer patients was 48 [minimum (min): 24–maximum (max): 73], the control group was 44.5 (min: 19–max: 68) and the ages of the two groups were similar ($p=0.599$). Mean calprotectin levels in breast cancer patients were 28.63 ± 30.5 , median 16.5 (min: 6.7–max: 160.7). The mean in the control group was 16.09 ± 6.1 (min: 8.7–max: 27.4) and there was no statistical difference between the 2 groups ($p=0.072$). A statistically significant difference was found in terms of calprotectin values according to Ki67 classes ($Z=-20.043$; $p=0.041$). Calprotectin values of those with Ki67 class >20 were statistically significantly higher than those with ≤ 20 . Parameters that could predict complete chemotherapy response were evaluated with logistic regression analysis. There was no correlation between calprotectin level and complete response. There was a positive correlation between age increase and complete response.

Conclusion: There was no significant difference between serum calprotectin levels of the patient and control groups, but calprotectin level was found to be associated with Ki67 level. There was no relationship between calprotectin and chemotherapy response. Studies with larger sample numbers may make a significant difference.

Keywords: Breast cancer, serum calprotectin, inflammation, complete response

GİRİŞ

Meme kanseri 2018 yılında en sık tanısı konulan kanserler arasında ikinci sırada bildirilmekte olup kanser kaynaklı kadın ölümlerinin de en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır¹. Meme kanseri tedavisinde önemli bir modalite olan neoadjuvan tedavi meme tümörüne yapılacak olan cerrahi operasyonlardan önce uygulanan tüm sistemik tedaviler olarak tanımlanmaktadır². Tartışmalar devam etse de özellikle HER2 pozitif ve triple negatif meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt alan hastaların yanıtsız hastalara nazaran daha iyi sonuçlar tecrübe ettiği, daha uzun süre hastalıksız sağkalıma sahip oldukları ve genel sağkalımlarının da daha yüksek olduğu saptanmıştır^{3,4}.

Kalprotektin S100 proteinleri ailesinden S100A8 ve S100A9 alt ünitelerinden oluşan heterodimerik kalsiyum bağlayıcı bir proteindir⁵. Kalprotektinler çok çeşitli tip hücrelerde eksprese edilmekte fakat özellikle nötrofiller, monositler, keratinositler ve erken diferansiyasyon basamağındaki makrofajlar gibi myeloid hücrelerde bolca bulunmaktadır. S100A8/S100A9 aktive edilmiş granülositlerden salıverildikten sonra enflamatuvar süreçlerle ilintili sinyalizasyon yollarını tetikleyen hücre yüzey reseptörlerine sitokin benzeri davranış paterni ile bağlanmakta ve hücre döngüsü ilerlemesi, hücre sağkalımı, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücre migrasyonu gibi sayısız hücresel süreçte kritik rol almaktadır^{6,7}.

Bu çalışma ile çeşitli neoadjuvan tedaviler alması planlanan meme kanseri tanıli hastaların serum kalprotektin seviyelerinin meme kanseri olmayan hastaların serum kalprotektin seviyeleri ile karşılaştırılması, tanı ile bağlantılı bulunur ise kalprotektin için kesim değeri belirlenmeye çalışılması, meme kanserli grupta kalprotektin seviyesi ile tedaviye alınan cevabın ilişkisinin araştırılması ve enflamatuvar süreçlerle ilintisi halihazırda bilinen diğer kan parametreleri ile kalprotektin ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tıpta uzmanlık tezi olması üzere planlanan bu çalışmada nicel araştırma modellerinden tarama modeli, tarama modellerinin alt türlerinden de ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Çalışmamıza 15.03.2019 ile 19.10.2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ile Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Polikliniği Birimi'nde başvurusu bulunan 89 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan ilgili polikliniğe başvurusu sonucu meme kanseri tanısı alan ve hastanemiz multidisipliner konseyinde neoadjuvan tedavi alması planlanan 69 meme kanseri tanıli hasta ile çalışmamızın "hasta kolu" oluşturulurken yine aynı polikliniklere meme kanseri şüphesi ile başvurusu bulunan fakat malign patoloji saptanmayan 20 hasta ile de çalışmamızın "kontrol kolu" oluşturulmuştur. On sekiz yaşından büyük ve çalışma özelinde hazırlanmış çalışmaya katılıma dair onam formunu kabul eden kişiler dahil edilmiştir. Gebe, gönüllü onam formunu imzalamayan, ek malignitesi bulunan, numune alımı ve değerlendirme sırasında enfeksiyon tanısı veya bulgusu bulunan, hematolojik veya romatolojik rahatsızlığı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta verileri hastane arşivinden ve hastane elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir.

Kalprotektin Ölçümü

Hastaların çalışmaya dahil edilmesi kararı verildikten ve yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra hastanın rutin kan tetkiklerinin yanında kalprotektin düzeylerinin çalışılabilmesi için 5 mL venöz kan örneği alındı. Bu tüpler 2000 G'de 20 dakika ve oda sıcaklığında santrifüj edildi. Santrifüjden sonra tüpteki ayırıcı jelinde bölümüne yardımcı olduğu şekilde süpernatant kısım iki mikrotüpe alikotlanarak alındı. Mikrotüplere alınmış olan bu serum örnekleri etiketlenerek toplu analiz zamanına kadar saklanmak üzere -20°C 'de depolandı. Örneklerden serum kalprotektin düzeyi analizi ticari olarak üretilen ve enzime bağlı immünosorbent analizi metodu temeline dayanan kit ile yapılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No: E4010Hu). Çalışılan kan örneklerinin dahil olduğu grupların bilgisi açısından deneyleri yapan kişinin kör olması sağlanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra aynı kit ile beraber analizleri yapılmıştır. Değerlendirme alınan ticari kitin belirtmiş olduğu tüm yönergeler ve deney süreçleri takip edilerek yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise median ve standart sapma olarak özetlendi. İki nitel klinik değişken arasındaki karşılaştırma "Mann-Whitney U", "independent sample-t testi" ve "Kruskal-Wallis H" ile analiz edildi. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "Fisher's exact" ve "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır. Kalprotektin seviyesinin tedavi yanıtı ilişkisi ROC eğrisi ve ROC-AUC analizi ile değerlendirildi. Kemoterapi yanıtı için prediktif faktör analizlerinde lojistik regresyon modeli kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 89 hasta (69 kanser, 20 kontrol) dahil edildi. Meme kanseri hastalarının median yaşı 48 [minimum (min): 24-maksimum (maks): 73], kontrol grubunda 44,5 (min: 19-maks: 68) olarak saptandı ve iki grubun yaşları benzerdi ($p=0,599$). Kanser hastalarının %33'ü ER negatif, %46'sı PR negatif ve %54'ü HER2 negatifti (Tablo 1).

Meme kanseri hastalarında kalprotektin düzeylerinin ortalaması $28,63 \pm 30,5$, medyan 16,5 (min: 6,7-maks: 160,7) saptandı. Kontrol grubunda ortalama $16,09 \pm 6,1$ (min: 8,7-maks: 27,4) olarak görüldü ve 2 grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,072$). Ki67 sınıflarına göre kalprotektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-20,043$; $p=0,041$). Ki67 sınıfı >20 olanların kalprotektin değerleri, ≤ 20 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tam yanıtı ön gören kalprotektin seviyesi ROC-curve ile analiz edildiğinde, tanısal olarak tam yanıtı ön görmüyordu ($p=0,587$, AUC: 0,453) (Şekil 1).

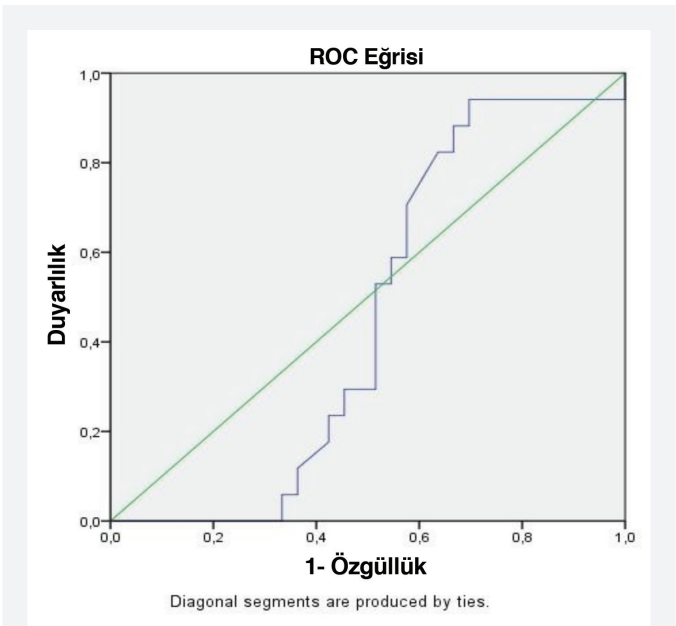
Kemoterapi tam yanıtını ön görebilecek parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Kalprotektin düzeyi ile tam yanıt arasında ilişki yoktu [Odds oranı (OR): 1,049 %95 güven aralığı (GA): 0,982-1,120, $p=0,153$]. Yaş artması ile tam yanıt arasında pozitif bir ilişki vardı (OR: 1,092 %95 GA: 1,022-1,168, $p=0,010$). Östrojen negatif (OR: 0,284 %95 GA: 0,082-0,984, $p=0,047$) ve progesteron negatif (OR: 0,238 %95 GA: 0,067-0,841, $p=0,026$) daha fazla tam yanıt görülmekteydi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum kalprotektin düzeyinin meme kanseri tanısında ve tedaviye yanıtındaki değeri araştırıldı. Yaptığımız analizlerde kalprotektin düzeyinin Ki67'si yüksek olanlarda daha yüksek olduğunu saptadık. Dahil edilen hasta ve kontrol grupları arasında kalprotektin seviyeleri arasında sayısal fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken,

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	Kanser (n=69)	Kontrol (n=20)
Yaş		
<45	30 (%43)	12 (60)
≥ 45	39 (%57)	8 (%40)
Östrojen		
Negatif	23 (%33)	
Pozitif	46 (%67)	
Progesteron		
Negatif	32 (%46)	
Pozitif	37 (%54)	
Ki67		
<20	26 (%38)	
≥ 20	43 (%62)	
HER2		
Negatif	37 (%54)	
Pozitif	32 (%46)	
Grade		
1	12 (%17)	
2	30 (%43)	
3	27 (%39)	
Tümör tipi		
İnvaziv duktal	59 (%85,5)	
Diğer	10 (%14,5)	



Şekil 1. Tam yanıtı ön görebilecek kalprotektin düzeyinin ROC-curve eğrisi ile cut-off belirlenmesi

tedavi öncesi kalprotektin düzeyi tedavi yanıtını öngöremiyordu. Yaş, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt için prediktif özellik ortaya koydu.

Khorrami ve ark.'nın⁸ kalprotektinin meme kanseri tanısı için değerini araştıran çalışmasında kanserli hastaların tanısında serum kalprotektin düzeyinin değerli bir marker olabileceği raporlanmıştır. Gunaldi ve ark.'nın⁹ 2015 yılında yayınlamış oldukları S100A9 ve S100A12 proteinlerinin meme kanseri için tanısallığını inceleyen çalışmasına göre, kalprotektin proteininin alt 2 ünitesinden biri olan S100A9 proteini meme kanserini kontrol grubundan ayırt edemedi. Bizim çalışmamızda da kanser ve kontrol grubunda kalprotektin düzeyleri benzerdi ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar dahil edilen hastaların histolojik tipleriyle ilişkili olabilir. Gunaldi ve ark.'nın⁹ çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı histolojik tipler yer alırken Khorrami ve ark.'nın⁸ çalışması sadece invaziv ductal tiplerden oluşmuştu. Homojen hastaların dahil edildiği ileriki çalışmalar bu duruma açıklık getirecektir.

Hasta ve kontrol grubunun serum kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat hasta grupta ortalama $28,63 \pm 30,46$ serum kalprotektin değeri bulunurken kontrol grupta ortalama $16,09 \pm 6,12$ şeklinde bulunmuştur. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz serum kalprotektin kitinin tüm prosedürleriyle tamamen aynısını kullanmış olan Zaki ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında yer alan 30 hastalık tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu için ortalama serum kalprotektin değeri $40,03 \pm 1,54$ saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan kontrol grubuna göre istatistiksel karşılaştırma analizi yapılmısa da görece yüksek olduğu tarafımızca düşünülmektedir. Fakat bu çalışmada kontrol grubunun çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyette gönüllü oranı %66,7 ve ortalama yaşı $32,30 \pm 11,43$ şeklinde bizim çalışmamız örneklem dağılımından oldukça farklı dizayndadır¹⁰. Shaik ve ark.'nın¹¹ 2021 yılı güncel yayınında benign meme hastalığı tanısı alınmış dahi olsa sonradan meme kanseri riski yüksek

olan hastaların benign tanı dönemlerinde de enflamatuvar belirteçlerinde belirgin artış olduğu raporlanmıştır. Bu durumun bizim çalışmamız kontrol grubundaki hastaların kalprotektin değerini de içeren enflamatuvar belirteçlerinin, hasta grup ile benzer çıkmasının nedeni olabileceği düşüncesi de akla gelmektedir. Çünkü çalışmamız dizaynında benign tanı alan hastaların belirlenmiş bir süre zarfında bu patolojilerinin maligniteye çevirip çevirmediği şeklinde klinik takibi yapılmamıştır.

Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol grubunun ana değişkenimiz açısından değerlendirilebilmesi için analizler yapılmış olup bu analizlerde yaş açısından farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubumuzun yaşı kontrol grubuna göre yüksektir. Bu farklılık sebebiyle yaş değişkeni ile serum kalprotektin değerinin değişimi literatürden incelendiğinde; çoğu çalışmada yaşı etkili bir parametre olmadığı belirtilmektedir. Oosterwijk ve ark.'nın¹² 2020 yılında diabetes mellitus tanılı hastalarda serum kalprotektin düzeylerinin belirleyicileri olabilecek değişkenleri incelediği çalışmasında, yaş değişkeni bu açıdan önemsiz bir parametre olarak belirlenmiştir (yaş için $r = -0,035$, $p = 0,051$). Ek olarak 2019 yılında Zaki ve ark.'na¹⁰ ait psoriasis hastalarında klinik şiddet ile serum kalprotektin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada da yaş değişkeni serum kalprotektin düzeyi ile ilişkili saptanmamıştır ($r = 0,214$; $p = 0,136$).

Çalışmamızda Ki67 değerinin 20 kesim değerine göre iki grup oluşturulduğunda serum kalprotektin değeri, Ki67'si 20 üzeri olanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ki67 kemoterapi yanıtı için iyi bilinen prediktörlerin başında gelen markırlardandır^{13,14}. Ki67 genelde sağlıklı memede %3'ten daha az eksprese olduğu düşünülen ve rutin patoloji raporlarında son 10 yıllık süreçte kullanılagelen bir parametredir¹⁵. Aynı zamanda Ki67'nin prognostik olduğunu bildiren çalışmaların sayısı da son zamanlarda artmaktadır^{16,17}. Fakat, bu çalışmada tedavi yanıtı analizimizde Ki67 tedavi yanıtı için prediktör özellik gösteremedi. Yine de Ki67 değerinin yüzdesel artan ekspresyonunun tümörün klinik agresifliği arasında belirgin bir korelasyon olduğu bilindiğinden çalışmamızın sonuçları, tedavilere cevapta veya takipte serum kalprotektin değerleri için ümit değeri taşımaktadır.

Güncel onkoloji kılavuzları luminal meme kanseri subtiplerinin kemoterapi yanıtının daha kötü olduğunu raporlamaktadır¹⁸. Chou ve ark.'nın¹⁹ 2019 yılındaki çalışmasında ve Verdial ve ark.'nın²⁰ 2022 yılında yaptıkları çalışmada lokal ileri evre meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtın prediktörlerinin değerlendirildiği çalışmasında genç yaş, tam yanıtı predikte eder şeklinde belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yaş ve hormon reseptörleri tedavi yanıtı için prediktif olarak saptandı. Hormon reseptörü pozitif olanlar ve ileri yaş hastalar tedavile daha kötü yanıt verdiler.

Tablo 2. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıtı ön görmede değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	Kategori	Tek değişkenli analiz	
		OR (%95 GA)	p
Kalprotektin	Sürekli	1.049 (0.982-1.120)	0,153
Yaş	Sürekli	1,092 (1,022-1,168)	0,010
Ki67	≤20/>20	0,392 (0,113-1,364)	0,141
NLR	Sürekli	0,635 (0,336-1,200)	0,162
Östrojen	-/+	0,284 (0,082-0,984)	0,047
Progesteron	-/+	0,238 (0,067-0,841)	0,026
HER2	-/+	1,714 (0,525-5,603)	0,372

İstatistiksel önemi olan p değerleri koyu olarak işaretlendi.
NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ile ilgili bazı limitasyonlar bulunmaktaydı. En önemli limitasyon, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve tek merkez dizaynına sahip olunmasıdır. Ayrıca dahil edilen meme kanseri hasta gruplarının heterojen olması da limitasyonumuzdur. Ancak bu çalışmanın kalprotektini, meme kanseri tedavi yanıtı için değerlendiren bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olması önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak kalprotektin düzeyi, normal popülasyon ile meme kanseri hastaları arasında anlamlı farklılık göstermedi, kalprotektin ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki yoktu. İleriki çalışmalarda daha çok hasta sayısı ve daha homojen hasta popülasyonu ile kalprotektin ile meme kanseri tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2019.206.11.03, tarih: 26.11.2019).

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.B., S.Ö.G., Konsept: E.B., S.Ş., Dizayn: E.B., Veri Toplama veya İşleme: E.B., A.Ç., S.Ö.G., Analiz veya Yorumlama: E.B., A.Ç., Literatür Arama: E.B., S.Ş., Yazan: E.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. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Womens Health (Lond)*. 2016;12:480-91.
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of

neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:1927-34.

4. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, Woodward WA, Meric-Bernstam F, Buzdar AU, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:1999-2004.
5. Koy M, Hambruch N, Hussen J, Pfarrer C, Seyfert HM, Schuberth HJ. Recombinant bovine S100A8 and A9 enhance IL-1 β secretion of interferon-gamma primed monocytes. *Vet Immunol Immunopathol*. 2013;155:162-70.
6. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflamm Res*. 2018;67:801-12.
7. Nakatani Y, Yamazaki M, Chazin WJ, Yui S. Regulation of S100A8/A9 (calprotectin) binding to tumor cells by zinc ion and its implication for apoptosis-inducing activity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005:280-92.
8. Khorrami S, Tavakoli M, Safari E. Clinical Value of Serum S100A8/A9 and CA15-3 in the Diagnosis of Breast Cancer. *Iran J Pathol*. 2019;14:104-12.
9. Gunaldi M, Okuturlar Y, Gedikbasi A, Akarsu C, Karabulut M, Kural A. Diagnostic importance of S100A9 and S100A12 in breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2015;76:52-6.
10. Zaki AM, Amer MA, Mohamed NMA, Abdelkhalik MAE-s. Evaluation of Serum Level of Calprotectin in Patients with Psoriasis and Its Relation to The Clinical Severity of The Disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2019;76:3919-23.
11. Shaik AN, Kiavash K, Stark K, Boerner JL, Ruterbusch JJ, Deirawan H, et al. Inflammation markers on benign breast biopsy are associated with risk of invasive breast cancer in African American women. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185:831-9.
12. Oosterwijk MM, Bakker SJL, Nilsen T, Navis G, Laverman GD. Determinants of Increased Serum Calprotectin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8075.
13. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Koui BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:73-9.
14. Iriagac Y, Cavdar E, Karaboyun K, Tacar SY, Taskaynatan H, Avci O, et al. A new predictive marker for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor positive/HER2-negative patients: a logarithmic model. *JBUON*. 2021;26:2274-81.
15. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11:174-83.
16. Cavdar E, Iriagac Y, Karaboyun K, Avci O, Oznur M, Seber ES. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *UHOD*. 2022;32:141-9.
17. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13:496-504.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-220.
19. Chou HH, Kuo WL, Yu CC, Tsai HP, Shen SC, Chu CH, et al. Impact of age on pathological complete response and locoregional recurrence in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Biomed J*. 2019;42:66-74.
20. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, Sevilimedu V, D'Alfonso TM, Zhang H, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:3810-9.



Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Testis Hasarına Karşı Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkileri: Histolojik Çalışma

Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester Against Carbon Tetrachloride-induced Testicular Damage in Rats: A Histological Study

Belemir GÜLHAN¹, Elif TAŞLIDERE², Nigar VARDI², Aslı TAŞLIDERE², Hülya ELBE³

¹Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

ÖZ

Amaç: Karbon tetraklorür (CCl₄) birçok dokuda hasara yol açabilen, uçucu organik bir kimyasal ajandır. Yapıca flavonoidlere benzeyen kafeik asit fenetil ester (CAPE), bal arısı propolisinin aktif bir bileşenidir. CAPE'nin antitoksik, antioksidan, anti-enflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada CCl₄'ün neden olduğu testis hasarına karşı CAPE'in etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yirmi sekiz adet Wistar-albino sıçan 4 gruba ayrıldı (n=7). Grup 1: Kontrol (%5 etanol, 1 mL/gün/ip), Grup 2: Zeytinyağı (0,5 mL/gün aşırı/ip), Grup 3: CCl₄ (0,5 mL/kg gün aşırı/ip), Grup 4: CCl₄+CAPE (10 µmol/kg/gün/ip). Deney sonunda alınan doku örnekleri %10'luk formaldehitte tespit edilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler hematoksil-eozin ile boyandı. Testiküler hasarı değerlendirmek için ışık mikroskopunda her kesitten x20 büyütmede rastgele 100 tübül incelenerek sağlam, atrofik ve dejenere tübüller olarak sınıflandırıldı. Kesitler, Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd. Cambridge, UK) kullanılarak incelendi.

Bulgular: Kontrol ve zeytinyağı gruplarına ait testis kesitleri normal histolojik görünümdeydi. CCl₄ grubunda seminifer tubullerin %55,00±4,22'si sağlam, %25,00±2,67'si atrofik ve %20,00±1,88'i dejeneratif olarak gözlemlendi. Ayrıca, bazı seminer tübüllerin lümeninde multinükleer dev hücrelere rastlandı. CCl₄+CAPE grubunda ise tübüllerin %72,14±3,91'i sağlam, %16,42±2,10'u atrofik ve %11,42±2,36'sı dejeneratifti. CCl₄ grubunda etkilenen tübüllerin sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken (p<0,05), CCl₄+CAPE grubunda etkilenen seminifer tübüllerin sayısının, CCl₄ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (p<0,05).

Sonuç: CAPE'nin, CCl₄'ün testis üzerindeki hasar verici etkilerinin azaltılmasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: CAPE, karbon tetraklorür, sıçan, testis

ABSTRACT

Aim: Carbon tetrachloride (CCl₄) is a volatile organic chemical agent that can cause damage to many tissues. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), which is structurally similar to flavonoids, is an active component of honeybee propolis. CAPE is known for its antitoxic, antioxidant, and anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to investigate the effects of CAPE against testicular damage caused by CCl₄.

Materials and Methods: Twenty-eight Wistar albino rats were divided into 4 groups (n=7) as, Group 1: control (5% ethanol, 1 mL/day/ip), Group 2: olive oil (0.5 mL/day over/ip), Group 3: CCl₄ (0.5 mL/kg over/ip), Group 4: CCl₄+CAPE (10 µmol/kg/day/ip). Tissue samples collected at the end of the experiment were detected in 10% formaldehyde and embedded in paraffin. Five-micron-thick sections taken from paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin. To evaluate testicular damage, 100 tubules from each section were randomly examined at 20x magnification under a light microscope and classified as intact, atrophic, and degenerated tubules. Sections were examined by using Leica DFC 280 light microscope and Leica Q Win Image Analysis system (Leica Micros Imaging Solutions Ltd. Cambridge, UK).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif TAŞLIDERE, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Tel.: +90 505 668 04 94 **E-posta:** eliftaslidere@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1723-2556

Geliş tarihi/Received: 06.12.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 10.01.2023

Results: The testicular sections of the control group and the olive oil group had a normal histological appearance. In the CCl₄ group, 55.00±4.22% of the seminiferous tubules were intact, 25.00±2.67% were atrophic and 20.00±1.88% were degenerative. In addition, multinucleated giant cells were found in the lumen of some seminiferous tubules. In the CCl₄+CAPE group, 72.14±3.91% of the tubules were intact, 16.42±2.10% were atrophic, and 11.42±2.36% were degenerative. While the number of affected tubules significantly increased in the CCl₄ group compared to the control group (p<0.05), the number of affected seminiferous tubules decreased significantly in the CCl₄+CAPE group compared to the CCl₄ group (p<0.05).

Conclusion: We think that CAPE may be useful in reducing the damaging effects of CCl₄ on the testicle.

Keywords: CAPE, carbon tetrachloride, rat, testis

GİRİŞ

Ksenobiyotik olan karbon tetraklorür (CCl₄) tatlı bir kokuya sahip renksiz bir sıvıdır¹. Yüksek oranda toksik bir madde olarak insan ve hayvanlarda potansiyel kanserojenik bir etkiye sahip olan CCl₄, günümüzde endüstride soğutucu floroklorokarbonların üretiminde dolayısıyla, klima ve soğuk hava deposu makinalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. CCl₄'ün başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp, akciğer, beyin ve testis dokularında toksik etkileri bulunmaktadır^{2,3}. CCl₄'ün spermatogenik seri hücrelerinde hasar, bazal membran ayrılması, seminifer tübül atrofi, interstisyel alanda genişleme ve sperm sayısında azalma meydana getirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{4,5}.

Yapıca flavonoidlere benzeyen kafeik asit fenetil ester "caffeic acid phenethyl ester" (CAPE), bal arısı propolisinin aktif bir bileşenidir⁶. CAPE'nin antitoksik, antioksidan, anti-enflamatuvar, antiviral, immünomodülatör, nöroprotektif ve sitostatik etkileri olduğu bilinmektedir^{7,8}. Diğer propolis bileşenlerine göre araşidonik asit kaskadını güçlü şekilde modüle ettiğinden anti-enflamatuvar etkisi daha belirgindir⁶. Genellikle 10 µmol/L konsantrasyonda ksantin dehidrogenaz/ksantin oksidaz sistemi tarafından meydana getirilen reaktif oksijen türlerinin hepsini bloke ettiği gösterilmiştir⁹.

Bu çalışmada, CCl₄ ile testiküler hasar oluşturulan sıçanların testis dokusundaki histolojik değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine CAPE'nin iyileştirici etkilerinin histokimyasal yöntemlerle incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Çalışmamızda kullanılan 200-250 g olan 3 aylık 28 adet Wistar albino erkek sıçanlar, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2012/A-49, tarih: 21.03.2012). Sıçanlar oda sıcaklığı 24-27 °C arasında, havalandırma şartları sağlanmış, aydınlatılması 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanan odalarda barındırıldı. Sıçanlar çalışma boyunca *ad libitum* standart pellet yemle beslendi. Rastgele seçilen denekler 4 farklı gruba ayrıldı.

Deney Grupları

Grup 1: Kontrol, Grup 2: Zeytinyağı, Grup 3: CCl₄, Grup 4: CCl₄+CAPE.

1. Kontrol grubu: Bu gruptaki sıçanlara 10 gün süreyle, 1 mL/gün %5 etanol intraperitoneal olarak uygulandı.

2. Zeytinyağı grubu: Bu gruptaki sıçanlara 10 gün süreyle 0,5 mL/gün aşırı zeytinyağı intraperitoneal olarak uygulandı.

3. CCl₄ grubu: Bu gruptaki sıçanlara 10 gün süreyle 0,5 mL/kg gün aşırı CCl₄ intraperitoneal yolla uygulandı.

4. CCl₄+CAPE grubu: Bu gruptaki sıçanlara 10 gün süreyle zeytinyağında çözülerek hazırlanan 0,5 mL/kg gün aşırı CCl₄ ve ardından 10 µmol/kg CAPE etanolde çözülerek intraperitoneal yolla uygulandı.

Çalışmanın 11. gününde sıçanlara 5 mg/kg xylazine ile 50 mg/kg ketamin i.p uygulanarak genel anestezi altında orta hat insizyonu ile batinları açıldı. Histolojik incelemeler için testis doku örnekleri alındı.

Histolojik Analizler

Histopatolojik değerlendirme için dokuların tespit ve takip işlemlerine geçildi. Dokunun iyi fikse olması için %10'luk formaldehite konuldu. Örnekler, daha sonra 34 mm'lik daha küçük parçalara ayrılıp plastik doku takip kasetlerine konularak formaldehite 24 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyon işleminin bitmesini takiben parçalar 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandılar. Daha sonra dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömüldüler. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 5'er mikron'luk kesitler alındı. Kesitlere genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen ve eozin, boyama yöntemi uygulandı. Testiküler hasarı değerlendirmek için ışık mikroskopunda her kesitten x20 büyütmede rastgele 100 tübül incelenerek sağlam, atrofik ve dejenere tübüller olarak sınıflandırıldı. Kesitler, Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd. Cambridge, UK) kullanılarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı (SPSS for Windows version 13) ve MedCalc

(2007, Belçika) istatistiksel yazılım programları ile yapıldı. Tüm sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin Shapiro-Wilk normallik testine göre normal dağılım göstermediği saptandı ($p>0,05$). Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis varyans analizi tüm değişkenler yönünden grupların genel karşılaştırılmasında kullanılırken grupların ikili karşılaştırılmasında ise Conover testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol ve zeytinyağı gruplarına ait testis kesitleri incelendiğinde seminifer tübüller normal histolojik görünümdeydi. Tübüller belirgin bir bazal lamina üzerine oturmuş seminifer epitelden oluşmaktaydı. Seminifer epitelindeki Sertoli hücreleri ve spermatogenik seri hücreleri belirgin olarak ayırt edilmekteydi. Spermatogonyumlar yuvarlak ve oval şekilleriyle bazal membranın hemen üzerinde yer alırken spermatidler lümende izlendi (Şekil 1A, 1B).

CCl_4 grubunda bazı tübüllerde eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde izlenen dejenere hücrelere rastlandı (Şekil 1C). Ayrıca, bazı seminer tübüllerin lümeninde multinükleer dev hücreler izlendi (Şekil 1D). Bu grupta seminifer tübüllerin $55,00 \pm 4,22$ 'si sağlam, $25,00 \pm 2,67$ 'si atrofik ve $20,00 \pm 1,88$ 'i dejeneratif olarak gözlemlendi. CCl_4 +CAPE grubunda ise tübüllerin $72,14 \pm 3,91$ 'i sağlam, $16,42 \pm 2,10$ 'u atrofik ve $11,42 \pm 2,36$ 'sı dejeneratifti (Şekil 1E, 1F). CCl_4 grubunda etkilenen tübüllerin sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken ($p<0,05$), CCl_4 +CAPE grubunda etkilenen seminifer tübüllerin sayısının, CCl_4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Çevresel ve/veya mesleki toksik maddelere maruz kalınması, sperm kalitesinin düşüşünden sorumlu ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir¹⁰. Toksik maddelerin çevremizde kalıcılığı ve

genel sağlık başta olmak üzere üreme sağlığı üzerinde gözlenen tüm etkileri onu bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir.

CCl_4 , hava, su ve toprağa toksik emisyon yoluyla salındıktan sonra insanlarda ve hayvanlarda hızla emilen renksiz, uçucu ve toksik endüstriyel bir maddedir. CCl_4 'ün deney hayvanlarında karaciğer³, akciğer¹¹, böbrek¹²⁻¹⁴ ve testis¹⁵ hasarlarına neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. CCl_4 uygulamasının erkek sıçanlarda oksidatif toksite oluşturmasıyla üreme sisteminde hasara yol açtığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir^{4,14,16}.

Birçok ilacın ve kimyasal ajanın olumsuz yan etkilerinin sebep olduğu değişiklikler göz önüne alındığında, iyileştirici maddelerin vücudun çeşitli dokuları üzerindeki olası etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Propolis bal arıları tarafından ağaçların kozalak ve kabuklarından, bitkilerin tomurcuk ve filizlerinden toplanan çeşitli yağlar, polenler, özel reçine ve mumsu maddelerin karışımından oluşan; çok kuvvetli anti-viral, anti-bakteriyel, anti-fungal etkiye sahip yapışkan bir maddedir¹⁷. CAPE, propolisin aktif bir bileşenidir ve anti-enflamatuvar, anti-mitojenik, anti-kanserojen, anti-oksidan ve immünomodülatör etkiler ile farmakolojik olarak güvenli bir bileşik olduğu gösterilmiştir¹⁸⁻²². Bu çalışma CCl_4 ile oluşturulan testis hasarında, CAPE'nin tedavi edici etkilerinin histolojik olarak değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

Deneyssel olarak gerçekleştirilmiş daha önceki araştırmalarda, CCl_4 maruziyetinin erkek üreme sisteminde yapısal ve fonksiyonel hasara yol açtığı bildirilmiştir²³. Ayrıca, daha önce yapılmış olan benzer çalışmalarda, CCl_4 toksisitesine bağlı olarak testis dokusunda histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği ortaya konmuştur²⁴. Türk ve ark.'nın⁵ sıçanlarla yaptığı CCl_4 çalışmasında germinal hücrelerde dejenerasyon, interstisyel alanda ödem ve konjesyon gözledikleri rapor edilmiştir. Benzer şekilde Khan ve Ahmed'in⁴ sıçanlarla yaptığı çalışmada CCl_4 'ün spermatogenik seri hücrelerinde dejenerasyon, bazal membran ayrılması, seminifer tübül atrofisi, interstisyel alanda genişleme izledikleri bildirilmiştir. Horn ve ark.'nın¹⁶ sıçanlarla yaptığı çalışmada CCl_4 uygulanması ile germ hücrelerinde kayıp, germinal epitelde vakuolizasyon, mayozun kesintiye uğraması sonucunda seminifer tübüllerde sadece Sertoli

Tablo 1. Tüm grupların histopatolojik skor değerleri

Gruplar	Sağlam tübül	Atrofik tübül	Dejenere tübül
1. Kontrol (%)	83,57 $\pm$ 2,10	10,71 $\pm$ 0,71	5,71 $\pm$ 1,70
2. Zeytin yağı (%)	80,00 $\pm$ 2,43	10,71 $\pm$ 1,70	9,28 $\pm$ 1,30
3. CCl_4 (%)	55,00 $\pm$ 4,22 ^a	25,00 $\pm$ 2,67 ^a	20,00 $\pm$ 1,88 ^c
4. CCl_4 +CAPE (%)	72,14 $\pm$ 3,91 ^b	16,42 $\pm$ 2,10 ^b	11,42 $\pm$ 2,36 ^d

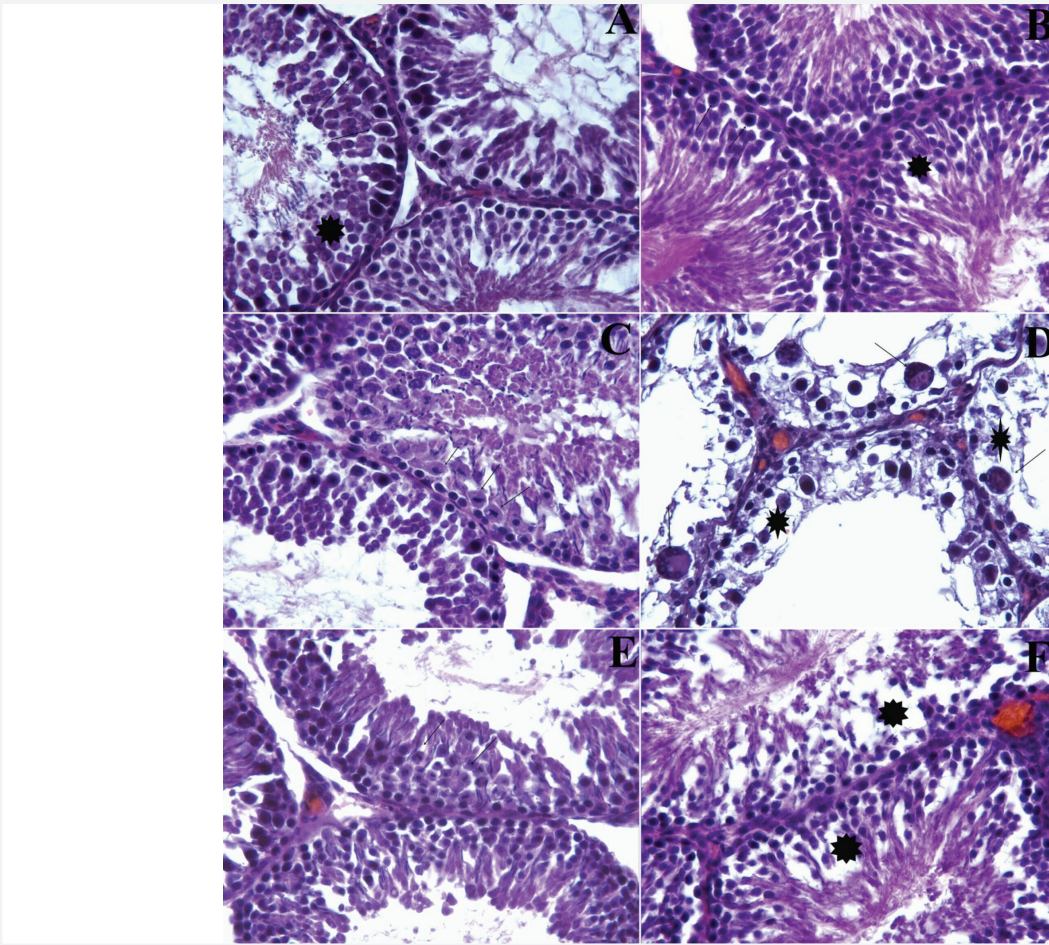
^aKontrol ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,0008$).

^b CCl_4 ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,0008$).

^cKontrol ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,0025$).

^d CCl_4 ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,0025$).

CCl_4 : Karbon tetraklorür, CAPE: Kafeik asit fenetil ester



Şekil 1. Kontrol (A) ve zeytinyağı grubu (B) seminifer tübül epitelinde Sertoli hücrelerinin (oklar) ve spermatojenik hücrelerin (yıldız) görünümü. CCl_4 grubu (C), bölünmenin farklı aşamalarında kalmış spermatositlerin görünümü (oklar). (D) germinal hücre kaybı (yıldız) ve multinükleer dev hücrelerin (oklar) görünümü CCl_4 +CAPE grubu (E) farklı bölünme aşamalarında kalmış spermatositlerin görünümü (oklar) (F) germinal hücre kaybı (yıldız)

CCl_4 : Karbon tetraklorür, CAPE: Kafeik asit fenetil ester

hücreleri gözlediklerini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda CCl_4 'ün testis üzerinde meydana getirdiği hasarı histopatolojik olarak göstermek için tübüllerini dejenere hücrelerinin varlığına ve atrofi olmalarına göre sınıflandırdık. Çalışmamızda; CCl_4 uygulamasının ardından testis dokusunda atrofik tübüllerin yanı sıra bazı tübüllerde eozinofilik sitoplazmalı, mayozun belli aşamalarında duraksamış ve farklı şekillerde izlenen dejenere hücrelere rastladık. Ayrıca, bazı seminer tübüllerin lümeninde multinükleer dev hücrelerin varlığını tespit ettik.

Çalışmamızda CCl_4 verilmesiyle testiste izlenen histolojik hasarın CAPE tedavisiyle azaldığı izlendi. CAPE bu koruyucu etkilere, antioksidan özellikleri sonucu sahiptir. Ancak CAPE'nin antioksidan özelliklerinin kesin mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak CAPE'nin antioksidan enzim genlerinin ve gen ürünlerinin transkripsiyonunu ve/veya translasyonunu etkileyebileceği tahmin edilmektedir²⁵. Ayrıca

CAPE'nin koruyucu etkileri, serbest radikalleri temizleme yeteneği ile birlikte CYP2E1 aktivitesini inhibe ederek CCl_4 'ün biyoaktivasyonunu bloke etme yeteneğinden kaynaklanıyor olabilir²⁶. Atik ve ark.²⁷ tarafından sıçanlarda iskemi/reperfüzyonun neden olduğu testis hasarına karşı CAPE'nin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, CAPE uygulaması ile histopatolojik hasarın etkisinin azaldığı bildirilmiştir. Abdallah ve El-Refaei²⁸ sıçanlara kadmiyum uygulaması ile testiste gözlemledikleri yaygın enflamasyon, nekroz ve hemorajinin, CAPE uygulaması ile hafiflediğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda CCl_4 +CAPE grubunda etkilenen seminifer tübüllerin sayısının, CCl_4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını tespit ettik.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması, fonksiyonel iyileşme ve biyokimyasal parametrelerle desteklenmemesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, CCl₄'e bağlı testis hasarında CAPE'nin olası etkisi araştırılmıştır ve çalışmamızın sonuçlarına göre, CCl₄'ün testisler üzerinde hasara sebep olduğu ve CCl₄ ile birlikte CAPE verilmesi durumunda testislerdeki bu hasarın belli bir ölçüde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular eşliğinde testis hasarının tedavisinde CAPE gibi antioksidan ve anti-enflamatuvar özelliği olan ajanların kullanılmasının, olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2012/A-49, tarih: 21.03.2012).

Hasta Onayı: Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.T., Dizayn: E.T., Veri Toplama veya İşleme: B.G., N.V., A.T., H.E., Analiz veya Yorumlama: E.T., Literatür Arama: B.G., Yazan: B.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

- Frank D, Savir S, Gruenbaum BF, Melamed I, Grinshpun J, Kuts R, et al. Inducing Acute Liver Injury in Rats via Carbon Tetrachloride (CCl₄) Exposure Through an Orogastric Tube. *J Vis Exp*. 2020;28:10.
- Tirkey N, Pilkhwal S, Kuhad A, Chopra K. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol*. 2005;5:2.
- Mahmoodzadeh Y, Mazani M, Rezagholizadeh L. Hepatoprotective effect of methanolic Tanacetum parthenium extract on CCl₄-induced liver damage in rats. *Toxicol Rep*. 2017;4:455-62.
- Khan MR, Ahmed D. Protective effects of *Digera muricata* (L.) Mart. on testis against oxidative stress of carbon tetrachloride in rat. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:1393-9.
- Türk G, Çeribaşı S, Sönmez M, Çiftçi M, Yüce A, Güvenç M, et al. Ameliorating effect of pomegranate juice consumption on carbon tetrachloride-induced sperm damages, lipid peroxidation, and testicular apoptosis. *Toxicol Ind Health*. 2016;32:126-37.
- Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, et al. Phytochemical Compounds Involved in the Anti-inflammatory Effect of Propolis Extract. *Fitoterapia*. 2002;73(Suppl 1):53-63.
- Castaldo S, Capasso F. Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine. *Fitoterapia*. 2002;73(Suppl 1):1-6.
- Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SA, Dandiya PC. Antibacterial, Antifungal, Antiamoebic, Antiinflammatory and Antipyretic Studies on Propolis Bee Products. *J Ethnopharmacol*. 1991;35:77-82.
- Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic Acid Phenethyl Ester as a Lipoxygenase Inhibitor with Antioxidant Properties. *FEBS Lett*. 1993;329:21-4.
- Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. Effects of occupational exposure on the reproductive system: Core evidence and practical implications. *Occup Med (Lond)*. 2006;56:516-20.
- Abraham P, Wilfred G, Cathrine. Oxidative damage to the lipids and proteins of the lungs, testis and kidney of rats during carbon tetrachloride intoxication. *Clin Chim Acta*. 1999;289:177-9.
- Suzuki K, Nakagawa K, Yamamoto T, Miyazawa T, Kimura F, Kamei M, et al. Carbon tetrachloride-induced hepatic and renal damages in rat: inhibitory effects of cacao polyphenol. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79:1669-75.
- Fadhel ZA, Amran S. Effects of black tea extract on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in liver, kidneys, and testes of rats. *Phytother Res*. 2002;16(Suppl 1):8-32.
- Manjrekar AP, Jisha V, Bag PP, Adhikary B, Pai MM, Hegde A, et al. Effect of *Phyllanthus niruri* Linn. treatment on liver, kidney and testes CCl₄ induced hepatotoxic rats. *Indian J Exp Biol*. 2008;46:514-20.
- Mazani M, Ojarudi M, Banaei S, Salimnejad R, Latifi M, Azizi H, et al. The protective effect of cinnamon and ginger hydro-alcoholic extract on carbon tetrachloride-induced testicular damage in rats. *Andrologia*. 2020;52:13651.
- Horn MM, Ramos AR, Winkelmann L, Matte US, Goldani HA, Silveira TR. Seminiferous epithelium of rats with food restriction and carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Int Braz J Urol*. 2006;32:94-9.
- Volpert R, Elster EF. Biochemical activity of propolis extracts. II. Photodynamic activities. *Z Naturforsch CJ Biosci*. 1993;48:858-62.
- Orban Z, Mitsiades N, Burke TR Jr, Tsokos M, Chrousos GP. Caffeic acid phenethyl ester induces leukocyte apoptosis, modulates nuclear factor-kappa B and suppresses acute inflammation. *Neuroimmunomodulation*. 2000;7:99-105.
- Son S, Lewis BA. Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues: structure-activity relationship *J Agric Food Chem*. 2002;30;50:468-72.
- Nagaoka T, Banskota AH, Tezuka Y, Harimaya Y, Koizumi K, Saiki I, et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester analogues on experimental lung metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:638-41.
- Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*. 2002;73(Suppl 1):21-9.
- Song JJ, Lim HW, Kim K, Kim KM, Cho S, Chae SW. Effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on H₂O₂ induced oxidative and inflammatory responses in human middle ear epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:675-9.
- Abdou HS, Salah SH, Hoda FB, Rahim A. Effect of pomegranate pretreatment on genotoxicity and hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride (CCl₄) in male rats. *J Med Plant Res*. 2012;6:3370-80.
- Gülçen B, Kuş MA, Çolakgözü S, Ögetürk M, Kuş İ, Ersoy MA, et al. Deneysel Karbon Tetraklorür Zehirlenmesinde Akciğer Doku Hasarı ve Melatonin Hormonunun Koruyucu Rolü: Işık Mikroskopik ve Biyokimyasal Bir Çalışma. *Düzce Tıp Dergisi*. 2012;14:37-42.
- Ozen S, Akyol O, Iraz M, Söğüt S, Ozuğurlu F, Ozyurt H, et al. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2004;24:27-35.
- Lee KJ, Choi JH, Khanal T, Hwang YP, Chung YC, Jeong HG. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*. 2008;248:18-24.
- Atik E, Görür S, Kiper AN. The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on histopathological changes in testicular ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res*. 2006;54:293-7.
- Abdallah EAA, El-Refai MF. Caffeic acid phenethyl ester mitigates infertility: A crucial role of metalloproteinase and angiogenic factor in cadmium-induced testicular damage *J Biochem Mol Toxicol*. 2022;36:22960.



Migren Hastalarında Serum TSH ve Serbest T4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Serum TSH and Free T4 Levels in Migraine Patients

Mustafa ALTAŞ¹, Hatice ÇALIŞKAN BURGUCU², Zeliha YARAR³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Konya Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Migren, tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize, dizabiliteye neden olan ve sık görülen nörovasküler enflamatuvar bir hastalıktır. Tiroid regülasyonunun migrendeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır ve veriler çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı tiroid hormon düzeyleri ile migren tipleri ve baş ağrısı şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 150 migren hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, migren alt tipleri, sıklığı ve şiddeti, serum tirotropin (TSH), serbest tiroksin düzeyleri kayıt edildi. Migrenin şiddetini değerlendirmek için Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi (MIDAS) ve Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Verilerin analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 40,40±10,84 yıl, kadın erkek oranı 5.1: 1 idi. Migren hastalarının tiroid hormon düzeyleri ile baş ağrısı özellikleri ile migren şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). VAS ve MIDAS değerleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,973).

Sonuç: Migren hastalığı ve tiroid hastalıkları toplumda yaygın görülen hastalıklardır. Migrenin özellikleri ve baş ağrısı şiddeti belirlenirken tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyon testleri birlikte değerlendirilmelidir. Verilerimiz, tiroid hormon düzeyleri ile migren alt tipleri ve şiddeti arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Bu ilişkiyi doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Migren, serum TSH, serum serbest T4

ABSTRACT

Aim: Migraine is a common neurovascular inflammatory disease that causes disability and is characterized by recurrent headache attacks. The role of thyroid regulation in migraine is poorly understood, and data are conflicting. The aim of this study is to evaluate the association of thyroid hormone levels and migraine types and headache severity.

Materials and Methods: One hundred-fifty migraine patients enrolled in this retrospective study. Demographic and clinical characteristics of the patients, migraine subtypes, frequency and severity, serum thyrothyropine (TSH), and free thyroxine levels were evaluated from records. The Migraine Disability Assessment Questionnaire (MIDAS) and Visual Analog Scale (VAS) were used to assess the severity of migraine. Data analysis was performed.

Results: The mean age was 40.40±10.84 years, and the female to male ratio was 5.1: 1. No significant relationship was found between thyroid hormone levels and headache characteristics of migraine patients and migraine severity (p>0.05). There was no significant relationship between VAS and MIDAS values and TSH levels (p=0.973).

Conclusion: Migraine and thyroid diseases are common diseases in the society. Thyroid diseases and thyroid function tests should be evaluated together when determining the characteristics of migraine and the headache severity. Our data suggest that there is no relationship between thyroid hormone levels and migraine subtypes and severity. Further studies are needed in order to confirm this association.

Keywords: Migraine, serum TSH, serum free T4

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa ALTAŞ, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: drmustafaaltas@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3011-1062

Geliş tarihi/Received: 08.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.01.2023

GİRİŞ

Migren, tekrarlayan orta ve şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize kronik, yaygın nörovasküler enflamatuvar bir hastalıktır¹. Baş ağrısı migren hastalarında genel olarak 4 ila 72 saat süren tek taraflı, zonklayıcı, tekrarlar ve ağrıya sıklıkla fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma eşlik eder². Migren ağrısı hastaların iş veya okul performansını etkilemesinin yanında yaşam kalitesinde, aile içi ve sosyal aktivitelerinde de azalmaya neden olduğu bilinmektedir. İnsanların normal aktivite ve yaşamlarını tamamen veya kısmen etkileyen bu durum Dünya Sağlık Örgütü tarafından dizabilite olarak değerlendirilmiştir. Migren hastalarında dizabiliteyi ölçmek amacıyla geliştirilen ve yaygın olarak kullanılmakta olan ölçeklerden biri olan Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi'dir (MIDAS)^{3,4}. Migren dizabiliteye neden olabildiği gibi miyokard enfarktüsü, inme, subklinik vasküler beyin lezyonları, patent foramen ovale, hipertansiyon, epilepsi, astım ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla önemli komorbiditeler göstermektedir^{5,6}. Son zamanlarda migren ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır.

Subklinik hipotiroidizm (SKH), normal serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) değerleri ile hafif derecede artan tirotropin (TSH) konsantrasyonları ile karakterize bir durumdur. Bazı çalışmalarda migrenin hem aşikar hem de SKH gelişiminde artan risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{7,8}. Fakat bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar halen belirsizdir. SKH'de klinik belirtiler çok az olmasına rağmen bazı hastalarda depresyon, anksiyete ve hafıza bozuklukları gibi nöropsikiyatrik nitelikte semptomlar gösterebilmektedir. Tiroid fonksiyonu ile ilgili hormonal seviyeleri TSH, T3 ve T4 kan konsantrasyonlarını ve migren patogenezi açısından açıklayan araştırmalar bulunmaktadır⁷. Daha önce yapılan bir metaanalizde de migrenli hastalarda serum TSH düzeyi migrenli olmayan kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur⁹. Fakat literatüre baktığımızda iş gün kaybı ve ağrı şiddetine göre serum TSH ve sT4 düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştıran çalışma çok fazla görmemekteyiz. Çalışmamızdaki amaç migren tanısı almış, migren tipi belirlenmiş hastalarda tiroid fonksiyon testleri (TFT) arasında fark olup olmadığını, ayrıca iş günü kaybına ve ağrı şiddetine göre hastaların TFT arasında fark olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2021-Temmuz 2022 yılı arasında başvuran ve Dünya Sağlık Örgütü tanısına göre migren tanısı konulan 150 hasta alındı. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2022/3969, tarih: 16.09.2022). Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hasta

dosyalarında özgeçmişinde tiroid hastalığı öyküsü olup tiroid hastalığı ile ilgili ilaç kullanan 16 hasta çıkarıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, biyokimyasal olarak serum TSH ve sT4 düzeyleri, migren tipi, aura olup olmadığı, atak sıklığı, atak süresi ve atak şiddeti kaydedildi. Serum TSH ve sT4 düzeyleri standart elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışılmaktadır. Atak sıklığı son 3 ay içindeki migren ataklarının toplamı sayısını ifade etmekte olup atak süresinin belirlenmesi sırasında hastaların tedavi alıp almadığı göz önüne alınmadı. Baş ağrısı şiddeti VAS ile değerlendirildi. VAS'a göre 100 mL VAS çizgisinde ağrının şiddetini işaretlediği yere göre 0-4 mL: ağrı yok, 5-44 mL: hafif ağrı, 45-74 mL: orta ağrı, 75-100 mL: şiddetli ağrı olarak değerlendirildi¹⁰. Hastaların ağrı nedeniyle çalışmadığı günler ile hastaların performansının en az %50 düştüğü günler sorgulanarak MIDAS Türkçe versiyonu elde edildi¹¹. MIDAS'a göre; dizabilite çok az ya da hiç yok: 0-5 gün kayıp, hafif düzeyde dizabilite: 6-10 gün kayıp, orta düzeyde dizabilite: 11-20 gün kayıp ve ciddi düzeyde dizabilite: 21 gün ve üzeri olarak hesaplandı⁴. Hastalar migren tipine göre, auralı ve aurasız olmalarına göre serum TSH ve sT4 değerleri arasında fark olup olmadığı ve VAS ve MIDAS değerleri hesaplanan bu hastaların TFT ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) olarak ifade edildi ve analizinde ki-kare testi (ve/veya Fisher testi) kullanıldı. Serum TSH düzeyleri ile migren özellikleri arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon testi de uygulandı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırmasını analiz etmek için Student's t-testi kullanıldı. Elde edilen tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için <0,05 eşik değeri kabul edildi.

BULGULAR

Yüz elli migren tanılı hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Öyküsünde tiroid hastalığı olup tiroid hastalığı ile ilgili ilaç kullanan 16 hasta çıkarıldı. Hastaların 112'si kadın (%83,6) 22'si erkek (%16,4) olup yaş aralığı 18-65 idi. Yaş ortalaması 40,40±10,84 idi. Migren tipi (kronik, epizodik), migrenin auralı veya aurasız oluşu, VAS'a göre baş ağrısı şiddeti, MIDAS'a göre dizabilite skoru ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Serum TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde saptadığımız hastaların sT4 düzeyi tekrar değerlendirildi. TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde olan ve sT4 düzeyi 0,93-1,7 ng/dL normal aralıklarda olan ve tiroid ilaç kullanımı olmayan 11 (%8,2) SKH hasta saptandı. On bir SKH tanısı alan hastanın 10'u kadın 1 tanesi erkek hastaydı.

Yüz otuz dört migren tanılı hastanın 36 tanesinde (%26,9) auralı, 98 tanesinde (%73,1) aurasız migren mevcuttu. Auralı migren tanılı hastaların TSH değeri $2,10 \pm 1,46$ mU/L, sT4 değeri $1,25 \pm 0,32$ ng/dL, aurasız migrenli hastaların TSH değeri $2,24 \pm 1,58$ mU/L, sT4 değeri $1,16 \pm 0,17$ nd/dL saptandı ve gruplar arasında TSH ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,761$, $p=0,097$).

Migren hastalarının 87 tanesi (%64,9) epizodik, 47 tanesi (%35,1) kronik migrendi. Kronik migrenli hastaların TSH değeri $2,33 \pm 1,61$ mU/L, sT4 değeri $1,19 \pm 0,29$ ng/dL, epizodik migrenli hastaların TSH değeri $2,14 \pm 1,51$ mU/L, sT4 değeri $1,18 \pm 0,19$ nd/dL saptandı ve gruplar arasında TSH ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,490$, $p=0,887$).

VAS'a göre; 2 hasta (%1,5) hafif, 27 hasta (%20,1) orta, 105 hasta (%78,4) şiddetli baş ağrısına sahipti. Ağrı şiddetine göre hastaların TSH ve sT4 düzeyleri; hafif ağrıda TSH değeri $1,10 \pm 0,14$ mU/L, sT4 değeri $1,21 \pm 0,16$ ng/dL, orta ağrıda TSH değeri $2,41 \pm 1,54$ mU/L, sT4 değeri $1,18 \pm 0,22$ ng/dL, şiddetli ağrıda TSH değeri $2,17 \pm 1,56$ mU/L, sT4 $1,18 \pm 0,23$ ng/dl olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,248$, $p=0,836$).

Hastaların iş gün kaybına baktığımızda; dizabilite çok az ya da hiç olmayan 21 hasta (%15,7), hafif düzeyde dizabilitesi olan 43 (%32,1), orta düzeyde dizabilitesi olan 42 (%31,3) ve ciddi düzeyde dizabilitesi olan 28 (%20,9) hasta vardı. Dizabilitesi çok az olan hastaların TSH değeri $1,98 \pm 1,08$ ve sT4 değeri $1,15 \pm 0,15$, hafif dizabilitesi olanların TSH değeri $2,28 \pm 1,81$ ve

sT4 değeri $1,16 \pm 0,19$, orta düzey dizabilitesi olan hastaların TSH düzeyi $2,06 \pm 1,27$ ve sT4 değeri $1,21 \pm 0,17$, ciddi dizabilitesi olan TSH değeri $2,48 \pm 1,79$, sT4 düzeyi $1,21 \pm 0,36$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,843$, $p=0,414$).

Hastaların TSH ve sT4 düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Migren hastalarında TFT değerlerini araştırdığımız çalışmamızda; 134 tane migren hastasında TSH düzeyi 4,2 mU/L üzerinde olup ve sT4 0,93-1,7 ng/dL arasında yani; normal aralıklarda olan tiroid ilaç kullanımı olmayan SKH tanısı alan 11 (%8,2) tane hasta saptandı. On bir SKH tanısı alan hastanın 10'u kadın 1 tanesi erkekti. Toplum temelli çalışmalarda SKH prevalansı %4-15 arasında değişmektedir ve tanı kadınlarda daha sık görülmektedir¹². Çalışmamızda kontrol grubumuz yoktu fakat SKH görülme prevalansı toplum kökenli çalışmalar ile benzerdi. SKH kadın hasta sayılarımız erkek hastalardan daha fazlaydı.

Tiroid bezinde sentezlenen hormonlar, normal gelişim ve büyüme için hayati öneme sahiptir ve merkezi sinir sisteminin gelişimi için gereklidir. Tiroid hormonlarının ciddi eksikliği, fetal ve neonatal dönemlerde zeka geriliği ve ataksi ile sonuçlanmaktadır¹³. Deneyisel olarak hipotiroidizm geliştirilmiş farelerde tiroid hormonların, anterior singulat korteks yoluyla ağrı işlemeye dahil olduğuna dair temel kanıtlar sağlanmıştır. Tiroid hormonların ağrı/migren gelişimini etkilediğine dair göstergeler sunulmuştur. Hipotiroidizm, farelerde zararlı termal, ancak mekanik olmayan uyarana karşı aşırı duyarlılığa neden olduğu saptanırken, ilginç bir şekilde, ağrı şiddetinin T3 veya T4 replasmanı ile hafiflediği gösterilmiştir. Hormon tedavisinin etkisinin altında yatan mekanizmanın, hipotiroidik farelerin anterior singulat korteksindeki glutamaterjik ve gama

Tablo 1. Migren gruplarına göre hastaların özellikleri

Hastalar	
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	112 (83,6)
Erkek	22 (16,4)
Aura (n, %)	
Auralı	36 (26,9)
Aurasız	98 (73,1)
Tip (n, %)	
Epizodik	87 (64,9)
Kronik	47 (35,1)
VAS (n, %)	
Hafif	2 (1,5)
Orta	27 (20,1)
Şiddetli	105 (78,4)
MIDAS (n, %)	
0-5 gün	21 (15,7)
6-10 gün	43 (32,1)
11-20 gün	42 (31,3)
>21 gün	28 (20,9)
VAS: Görsel Analog Skala, MIDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi	

Tablo 2. Hastaların TSH ve sT4 seviyeleri

	TSH	p	sT4	p
Auralı	2,10±1,46	0,761	1,25±0,32	0,097
Auasız	2,24±1,58		1,16±0,17	
Kronik	2,33±1,61	0,490	1,19±0,29	0,887
Epizodik	2,14±1,51		1,18±0,19	
VAS				
Hafif	1,10±0,14	0,248	1,21±0,16	0,836
Orta	2,41±1,54		1,18±0,22	
Şiddetli	2,17±1,56		1,18±0,23	
MIDAS				
0-5 gün	1,98±1,08	0,843	1,15±0,15	0,414
6-10 gün	2,28±1,81		1,16±0,19	
11-20 gün	2,06±1,27		1,21±0,17	
>21 gün	2,48±1,79		1,21±0,36	
VAS: Görsel Analog Skala, MIDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Anketi				

aminobütirik asiterjik aktarım dengesinde bir iyileşmeden kaynaklandığı düşünülmüştür¹⁴.

Migreni olan hastalarda SKH oranını araştıran Bhattacharjee ve ark.'nın¹⁵ yaptıkları çalışmada migrenli hastalarda SKH oranını migrenli olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Başka bir çalışmaya tersten baktığımızda Rubino ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında, kontrollere kıyasla SKH olan hastalarda migren prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %46'ya karşı %13). Bu çalışmada ayrıca migreni olan ve migreni olmayan SKH hastaları arasında serum TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. SKH ve migren arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar bilinmemektedir. Otoimmün hipotiroidizm; çevresel faktörlere maruz kaldıktan sonra tiroid otoantijenlerinin belirli bir genetik arka plan üzerinde geliştiği karmaşık bir hastalıktır. Tiroid otoimmünitesi, insan lökosit antijeni (HLA) genleri, sitokin genleri, tiroide özgü genler gibi bağışıklık sistemini düzenleyen genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri ile kolaylaştırılmaktadır. Migren patogenezinde ise tümör nekrozis faktör-alfa ve farklı HLA genleri gibi bu genlerin bazılarında polimorfizmler rol oynamaktadır¹⁷⁻¹⁹.

Literatüre baktığımız başka bir çalışmada Seidkhani-Nahal ve ark.'nın²⁰ meta-analiz sonuçlarında ise; migrenliler ve migreni olmayan kontroller arasında migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek TSH konsantrasyonları kaydedildiğini bildirmişlerdir. Bu meta-analizden yola çıkarak migrenli hastalarında serum TSH düzeyleri ve sT4 düzeyleri arasında migrenin auralı, aurasız oluşuna göre, baş ağrısının şiddetine göre, migrenin tipine göre fark olup olmadığını araştırmayı planladık. Çalışmamızda 134 migrenli hastaların sonuçlarında TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatüre baktığımızda çalışmamıza benzer çok fazla çalışma saptamadık. Bir randomize olgu kontrol çalışmasında, Bigal ve ark.²¹ epizodik migrenden kronik migrene geçişle ilgili faktörleri değerlendirmişler. Bunlar arasında hipotiroidizmin migrenin kronikleşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada migrenli hastalarda hipotiroidizm oranının toplum kökenli çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁷. Ayrıca Rubino ve ark.'nın¹⁶ yaptığı çalışmada migrenin klinik alt tipleri için, SKH'li hastalarda kontrollere göre hem aurasız hem de auralı migren prevalansının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Tietjen ve ark.²² migren komorbiditelerinin varlığını araştıran, ardışık migren hastalarından oluşan retrospektif bir kohortta, metabolik komorbiditeler (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi) ve hipotiroidizm insidansının yüksek olduğu bir alt grup tanımlamışlardır. Spanou ve ark.'nın²³ baş ağrısı tipleri ve tiroid hormon bozuklukları ile ilgili yaptıkları çalışmada baş ağrısı alt tipleri ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada birincil baş

ağrısı olan hastalarda genel olarak tiroid disfonksiyonu (%20,7) ve spesifik olarak hipotiroidizm (%6,3) prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Rusya'da yapılan bir araştırmada ise, incelenen migren hastalarının yalnızca %5'inde anormal TSH düzeyleri (normalden düşük veya yüksek) bulunduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, daha düşük TSH değerlerinin daha uzun süreli migren atakları ile ilişkili olduğunu ve yaşam kalitesi üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu saptamışlardır bundan yola çıkarak şiddetli migreni olan hastalarda TSH düzeylerinin doğrulanması gerektiğini önermişlerdir²⁴.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kontrol grubunun olmaması ve hasta sayımızın kısıtlı olması eksik yönümüzdür.

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada ise baş ağrısının şiddeti, iş gün kaybı, kronik ve epizodik migren arasında TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Kronik migreni olan grupta epizodik migreni olan gruba göre daha yüksek TSH değerine sahipti. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik değildi. Bu birlikteliğin patogenezi daha fazla araştırma ve daha fazla hasta sayılı araştırmalara gerek duymaktadır. Çalışmamızda %8,2 SKH olgusu saptadık. Kontrol grubumuz olmadığı için toplum kökenli çalışmalar ile kıyaslayabildik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022/3969, tarih: 16.09.2022)

Hasta Onamı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.A., Dizayn: M.A., Veri Toplama veya İşleme: M.A., H.Ç.B., Z.Y., Analiz veya Yorumlama: M.A., H.Ç.B., Z.Y., Literatür Arama: H.Ç.B., Z.Y., Yazan: H.Ç.B., Z.Y.

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

- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. J Headache Pain. 2015;16:58.
- Rainoro I, Roveta F, Vacca A, Noviello C, Rubino E. Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2020;24:245-53.

3. D'Amico D, Mosconi P, Genco S, Usai S, Prudenzeno AM, Grazi L, et al. The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: translation and reliability of the Italian version. *Cephalalgia*. 2001;21:947-52.
4. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000;88:41-52.
5. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:741-9.
6. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, Dichgans M, Freilinger T. The migraine-stroke connection: A genetic perspective. *Cephalalgia*. 2016;36:658-68.
7. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):138.
8. Martin AT, Pinney SM, Xie C, Herrick RL, Bai Y, Buckholz J, et al. Headache disorders may be a risk factor for the development of new onset hypothyroidism. *Headache*. 2017;57:21-30.
9. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:36.
10. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2:175-84.
11. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44:786-93.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-54.
13. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:40.
14. Yi J, Zheng JY, Zhang W, Wang S, Yang ZF, Dou KF. Decreased pain threshold and enhanced synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of experimental hypothyroidism mice. *Mol Pain*. 2014;10:38.
15. Bhattacharjee M, Karim MR, Rahman MA, Mondol G, Khan MK, Biswas R, et al. Association of Low Thyroid Hormone with Migraine Headache. *Mymensingh Med J*. 2021;30:43-7.
16. Rubino E, Rainero I, Garino F, Vicentini C, Govone F, Vacca A, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia*. 2019;39:15-20.
17. Rainero I, Fasano E, Rubino E, Rivoiro C, Valfrè W, Gallone S, et al. Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphisms. *J Headache Pain*. 2005;6:185-7.
18. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: Some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med*. 2010;11:492-7.
19. Rainero I, Grimaldi LM, Salani G, Valfrè W, Rivoiro C, Savi L. Association between the tumor necrosis factor- α -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology*. 2004;62:141-3.
20. Seidkhani-Nahal A, Mirzaei A, Basati G, Parvizi-Faraz D, Noori-Zadeh A. A systematic review and meta-analysis of recent studies reporting hormone levels related to thyroid gland function in migraineurs, until April 2020. *Hormones (Athens)*. 2021;20:167-75.
21. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42:575-81.
22. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache*. 2007;47:857-65.
23. Spanou I, Christidi F, Liakakis G, Rizonaki K, Bougea A, Anagnostou E, et al. Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: Is there any association? *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78:695-9.
24. Starikova NL, Baidina TV, Kalashnikova TP. Thyrotropin levels and severity of symptoms in migraine patients of tertiary headache center. *Cephalalgia*. 2019;39:148-52.



Primer Glomerülonefritli Hastalarda Demografik, Klinik Özellikler, Sağkalımı Etkileyen Özellikler: Tek Tersiyer Merkez Deneyimi

Demographic and Clinical Features and Factors Associated with Survival in Patients with Primary Glomerulonephritis: Single Tertiary Center Experience

✉ Nail PAKSOY¹, ✉ Sinan TRABULUS², ✉ Nurhan SEYAHİ², ✉ Mehmet Rıza ALTIPARMAK²

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Primer glomerülonefritler (GN), birçok farklı alt tipi olan ve önemli bir sağlık sorunu olan nadir bir hastalıktır. Primer GN'si (PGN) olan hastalar genellikle tam bir iyileşme elde edemezler. Tipik olarak immünoşüpresif tedavi gerektirir ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyen hastalığa bağlı ciddi komorbiditeler oluşabilir. Bu çalışma, PGN hastalarının epidemiyolojik, klinikodemografik özelliklerini ve uzun dönem sonuçlarını araştırmayı amaçladı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2000-Haziran 2016 tarihleri arasında üniversite hastanemiz nefroloji bölümünde takip ve tedavi edilen PGN'li hastaların demografik özellikleri ve şikayetleri ile fizik muayene ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 485 hastanın 265'i erkek (%55) ve 220'si kadındı (%45). Ortanca tanı yaşı 38,5 yıl idi (aralık; 18-77 yıl). En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu (%53,2). En sık histopatolojik tanılar sırasıyla IgA nefriti (%33,2), fokal segmental GN (%31,1) ve membranöz GN (%19,6) idi. Erkek cinsiyet ($p=0,01$), tanı anında sistemik hipertansiyon ($p=0,01$), nefrotik düzeyde proteinüri ($p=0,001$) ve histolojik olarak kresantik GN ($p=0,001$) varlığı renal sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdi. Tanı sonrası ortalama takip süresi $59,1 \pm 48,5$ aydı. Ortanca genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydı. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$). Klinik takipte 48 hasta (%9,9) öldü ve 94 hasta (%19,3) SDBY'ye ilerledi.

Sonuç: PGN'nin etiyojisinin net olarak tanımlanması ve SDBY'ye yol açan faktörlerin belirlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer glomerülonefrit, renal sağkalım, hasta sağkalımı, immünoşüpresif tedavi, son dönem böbrek hastalığı

ABSTRACT

Aim: Primary glomerulonephritis (GN) is a rare disease that has many different subtypes and is a significant health problem. Patients with primary GN (PGN) often do not achieve a complete cure, typically require immunosuppressive therapy, and can have serious co-morbidities due to the disease, which often progresses to end-stage renal disease (ESRD). The current study aimed to investigate the epidemiological, clinicodemographic characteristics and long-term outcomes of PGN patients.

Materials and Methods: The current study retrospectively evaluated the demographic characteristics and complaints as well as the physical examination and laboratory findings of PGN patients who were followed-up and treated in the nephrology department of our university hospital between January 2000 and June 2016.

Results: Of the 485 included patients, 265 were male (55%) and 220 were female (45%). The median age at diagnosis was 38.5 years (range; 18-77). The most frequent indication for biopsy was nephrotic syndrome (53.2%). The most common histopathological diagnoses were IgA nephritis (33.2%), focal segmental GN (31.1%), and membranous GN (19.6%), respectively. It was observed that male gender ($p=0.01$), systemic hypertension ($p=0.01$) at the time of diagnosis, proteinuria ($p=0.001$) in the nephrotic range, and histological diagnosis of crescentic GN ($p=0.001$) contributed negatively to renal survival. The mean follow-up duration after diagnosis was 59.1 ± 48.5 months. The median overall survival was 153 (range; 1-197)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nail PAKSOY, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 555 675 70 22 E-posta: nailpaksoy@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4636-2595

Geliş tarihi/Received: 09.01.2023 Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2023

months. Survival was significantly lower in patients with ESRD compared to those without ESRD ($p=0.003$). On clinical follow up, 48 patients died (9.9%), and 94 patients (19.3%) progressed to ESRD.

Conclusion: Clearly defining the etiology of PGN as well as determining the factors leading to ESRD may decrease morbidity and mortality.

Keywords: Primary glomerulonephritis, renal outcome, patient survival, immunosuppressive therapy, end stage renal disease

GİRİŞ

Glomerülonefrit (GN), farklı alt tiplere sahip bir hastalık grubunu göstermektedir. GN, diabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra son dönem böbrek hastalığının (SDBY) üçüncü en yaygın nedenidir¹⁻⁴. Bununla birlikte, genç erişkinlerde SDBY'nin en yaygın nedenidir⁵. GN, etiyolojik olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer GN'ler (PGN), glomerüllerin yalnızca veya ağırlıklı olarak bilinen hiçbir sistemik hastalık veya ajandan [örneğin; vaskülit, sistemik lupus eritematozus (SLE), metabolik hastalık, malignite, enfeksiyon, ilaçlar] etkilenmediği hastalıklar olarak tanımlanır. Sekonder GN'ler, sistemik bir hastalık veya etkene bağlı olarak glomerüler hasar ve organ tutulumu ile seyreden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Glomerüler hastalıkların prevalansı ırk, yaş, coğrafi bölge, etiyolojik, kültürel ve ekonomik farklılıklara göre değişmektedir. Bu nedenle, herhangi bir coğrafi bölgede bu hastalıklardaki farklılıkları tanımak ve incelemek önemlidir²⁻⁴.

PGN'nin alt tipleri arasında IgA nefropatisi (IgA-N), membranöz GN (MGN), minimal değişiklik hastalığı (MCD), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif GN (MPGN) ve kresantik GN (CGN) bulunmaktadır¹. Bu hastalıkların bazı klinik bulguları benzer olsa da prevalansları, patolojik bulguları, klinik seyirleri ve tedaviye yanıtları farklılık göstermektedir^{1,3}.

IgA-N, dünya çapında en yaygın PGN formudur^{1,2,4} ve geniş bir klinik spektruma sahiptir. IgA-N'nin klinik seyri boyunca sıklıkla görülenler makroskopik hematurî, asemptomatik izole hematurî ve ciddi nefritik veya nefrotik sendromdur^{1,6,7}. MGN, erişkinlerde nefrotik sendromun en yaygın nedenlerinden biridir. MGN sıklıkla primer (idiyopatik) bir hastalık olmasına rağmen, malignite, enfeksiyon, ilaçlar ve kollajen doku hastalıkları gibi sekonder nedenlere de bağlı olabilir^{1,8}. MGN seyrinde spontan remisyon meydana gelebilir⁹. MCD, pediatrik hastalarda nefrotik sendromun en yaygın nedenidir. MCD ve FSGS sıklıkla nefrotik sendrom veya asemptomatik proteinüri ile kendini gösterir^{1,10,11}. Histolojik olarak hem MCD'de hem de FSGS'de asıl sorun podositlerde yatmaktadır¹. MPGN çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Uygun tedaviye rağmen, yetişkin PGN hastalarının yaklaşık %60'ı on yıl içinde SDBY'ye ilerlemektedir^{1,12}. CGN'nin böbrek yetmezliği, hematurî ve nefrotik olmayan proteinüriye neden olduğu bilinmektedir ve kresent oluşumu klasik morfolojik bulgudur^{1,13}.

Bu çalışmada PGN tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini, sağkalım oranlarını ve sağkalımı etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Haziran 2016 tarihleri arasında nefroloji bölümünde tedavi ve takip edilen PGN hastalarının dosyaları aynı araştırmacı tarafından retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya sadece 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Sekonder GN'ye sahip veya yetersiz verileri olan hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu. MCD, MN, FSGS, MPGN, IgA-N ve CGN PGN olarak kabul edildi.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve sigara içme durumu kaydedildi. Ayrıca herhangi bir ilaç kullanımı ve sistemik hastalıkların (örneğin; diabetes mellitus, sistemik vaskülit, SLE ve amiloidoz) yanı sıra bacaklarda şişlik, makroskopik hematurî, yüksek tansiyon, bel ağrısı, oligüri ve üremi semptomlarının (örneğin; bulantı, kusma, iştahsızlık, yorgunluk) varlığı da kaydedildi.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Joint National Committee (JNC 8) kriterlerine göre sistolik kan basıncı >140 mmHg, diyastolik kan basıncı >90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon varlığı olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması durumunda hipertansiyon "kontrol altında" olarak tanımlandı. Oligüri, günlük idrar çıkışının 400 mL/gün'den az olması olarak tanımlandı.

Tahmini GFR (eGFR) formülü olarak Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği denklemi kullanıldı. İdrar sedimentinin mikroskopik inceleme sonuçları kaydedildi. İdrar sedimentinde yüksek büyütmede üç veya daha fazla eritrosit bulunması mikroskopik hematurî olarak kabul edildi. Hastalar masif proteinüri (>3,5 g/gün), ödem, hipalbuminemi ve hiperlipidemi varsa nefrotik sendrom olarak tanımlandı. Hastalarda sistemik hipertansiyon, oligüri, ödem ve proteinüri ve hematurî varsa nefritik sendrom olarak tanımlandı. Asemptomatik idrar analizi (AUA), nefrotik olmayan proteinüri ve/veya izole mikroskopik hematurî ile tanımlandı. Hızlı ilerleyen GN (RPGN), böbrek fonksiyonlarının saatler-günler içinde hızla bozulması olarak tanımlandı.

Nefritik ve/veya nefrotik sendrom ve/veya böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma (saatler-günler içinde üre/

kreatinin yükselmesi ve/veya oligüri) olan hastalara böbrek biyopsisi yapıldı. Tüm böbrek biyopsi örnekleri uzman patoloj tarafından ışık mikroskobu ve immünofloresan ile incelendi. Biyopsi numuneleri hematoksilen-eozin, periyodik asit-Schiff, Masson trikrom ve Jones gümüş metenamin boyaları ile boyandı. IgA, IgG, IgM, C3 ve C1q'nun varlığı, immünofloresan mikroskopisi ile değerlendirildi. Biyopsi endikasyonları ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildi.

Konservatif tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile renin-anjiyotensin sistemi blokajı, kan basıncı kontrolü, statin kullanımı, diüretik tedavisi, metabolik sendromun kontrolü ve diyetle protein ve tuz kısıtlaması olarak tanımlandı. Varsa immünoşüpresif tedaviler (örneğin; steroidler, siklofosfamid, siklosporin, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, rituksimab vb.) ve gözlenen yan etkiler (örneğin; böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik enfeksiyonlar, Cushing sendromu, venöz tromboembolizm vb.) kaydedildi.

SDBY, kalıcı renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) ihtiyacı olarak tanımlandı. Böbrek sağkalımı, SDBY gelişen ve gelişmeyenler için tanımlandı. SDBY olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri SDBY gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon sign test kullanıldı. Renal sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak için Pearson's ki-kare testi ve Fisher's Exact testi uygulandı. Hasta sağkalımı ve takibini etkileyen risk faktörlerini incelemek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Normal dağılan değişkenler yüzde veya ortalama±standart sapma olarak ve normal dağılmayan değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak gösterildi.

BULGULAR

Bu çalışmada PGN'ler nedeniyle tedavi edilen 485 hasta vardı. Hastaların 265'i (%55) erkek, 220'si (%45) kadındı. Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Medyan tanı yaşı 38,5 idi (aralık; 18-77). PGN'li hastaların ortalama takip süresi 59,1±48,5 aydı.

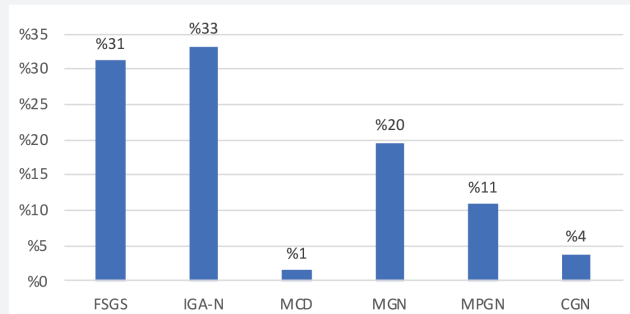
Şikayetler açısından 299 (%61,6) hastada bacaklarda şişlik, 42 (%8,6) hastada makroskopik hematuri, 91 (%18,7) hastada yüksek tansiyon, 19 (%3,9) hastada bel ağrısı ve 34 (%7) hastada oligüri, mide bulantısı, kusma ve iştahsızlık vardı.

Böbrek biyopsisinin yapıldığı andaki laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama sistolik kan basıncı 128,9±16,1 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 80,7±10,5 mmHg idi. Böbrek biyopsisi yapılan olgularda ortalama eGFR 91,1±34,8 mL/dk idi.

Renal Biyopsi Bulguları

Bu çalışmada en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu [258 hasta (%53,2)]. Diğer biyopsi endikasyonları 95 (%19,6) hastada nefritik sendrom, 59 (%12,2) hastada nefrotik + nefritik sendrom, 54 (%11,5) hastada AUA ve 19 (%3,9) hastada RPGN idi (Şekil 1). En sık histopatolojik tanı IgA-N (161 hasta / %33,2) idi. Diğer tanıları ise FSGS (151 hasta / %31,1), MGN (95 hasta / %10,9), MPGN (53 hasta / %10,9), CGN (18 hasta / %3,7) ve MCD (7 hasta / %1,4) idi (Şekil 2).

Nefrotik sendromlu hastalarda FSGS (%46,2) ve MGN (%34,9) en sık görülen GN alt tipleri idi, bunu MPGN (%10,1), IgA-N (%6,1) ve MCD (%2,3) izledi. Saf nefritik sendromlu hastalarda en sık görülen GN alt tipi IgA-N (%89,5) idi. Hem nefrotik düzeyde proteinüri hem de nefritik bulguları olan hastalarda IgA-N (%62,7) ve MPGN (%25,4) en sık konulan tanılarıydı. Asemptomatik idrar tahlili olan hastalarda en sık GN FSGS (%42,6) idi. Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma olan hastaların %84,2'sinde CGN mevcuttu. Yıl aralıklarına göre (2000-2008 ve 2009-2016) PGN görülme sıklığı Şekil 3'te gösterilmiştir. En sık görülen PGN tipi 40 yaş altı için FSGS (%41) iken, 65 yaş üstü geriatric hastalarda MGN (%38) idi (Şekil 4). Hastaların 229'una (%49) konservatif tedavi, 233'üne (%51) konservatif tedaviye ek olarak + immünoşüpresif tedavi uygulandı. Komplikasyonlar açısından 9 olguda tromboembolik olay gelişti ve 23 olgu sepsis nedeniyle tedavi edildi.



Şekil 1. 2000-2016 yılları arasındaki böbrek biyopsisi sonuçlarına göre hastaların tanıları

CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

Renal Debi

Renal debi bilinen 459 hastanın doksan dördünde (%20) SDBY gelişti. Bu SDBY hastalarının renal replasman tedavileri arasında hemodiyaliz (64 olgu), periton diyalizi (2 olgu) ve renal transplantasyon (28 olgu) vardı. Renal debi incelendiğinde SDBY gelişimi erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$). Ayrıca, RPGN'li hastalarda SDBY gelişimi, RPGN'siz hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). SDBY gelişimi, tanı anında proteinürisi 3,5 g/gün'den fazla olan hastalarda, proteinürisi 3,5 g/gün'den az olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan hastalarda SDBY gelişimi, diyastolik

kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$).

Hasta Sağkalımı

Medyan genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydı (Şekil 5). Çalışma süresi içinde dahil edilen 470 hastanın 48'i öldü. Bunlardan 16'sı kardiyovasküler hastalıktan, 13'ü sepsisten, 3'ü tromboembolik olaydan ve 3'ü malignite nedeniyle öldü. On üç olguda ölüm nedeni belirlenemedi. Hasta sağkalımı incelendiğinde nefrotik düzeyde proteinüri, yüksek sistolik kan basıncı (>140 mmHg), hematüri ve immünoşüpresif tedavi varlığının sağkalımı etkilemediği saptandı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n	%
Tanı yaşı; medyan, yıl (aralık)	38,5 (18-77)	
Tanıdan itibaren geçen ortalama takip süresi (ay)	59,1 $\pm$ 48,5	
Cinsiyet		
Erkek	265	55
Kadın	220	45
Sigara içme durumu		
Hayır	359	66,6
Mevcut/önceki	126	33,4
Tanı öncesi semptomlar		
Bacaklarda şişme	299	61,6
Makroskopik hematuri	42	8,6
Yüksek kan basıncı	91	18,7
Bel ağrısı	19	3,9
Oliguri ve üremi semptomları	34	7
Renal biyopsi endikasyonu		
Nefrotik sendrom	258	53,2
Nefritik sendrom	95	19,6
Nefrotik ve nefritik sendrom	59	12,2
Asemptomatik idrar analizi	54	11,1
RPGN	19	3,9
Histopatoloji		
IgA-N	161	33,2
FSGS	151	31,1
MGN	95	19,6
MPGN	53	10,9
CGN	18	3,7
MCD	7	1,4
Renal debi		
SDBY evet	94	19,4
SDBY hayır	365	75,3
N/A	26	5,3
SDBY'de renal replasman tedavisi		
Hemodiyaliz	64	13,2
Peritoneal diyaliz	2	0,4
Böbrek transplantasyonu	28	5,7
Mevcut durum		
Yaşıyor	422	87
Ölmüş	48	9,9
N/A	15	3,1

IgA-N: IgA nefropati, CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, RPGN: Hızla ilerleyen glomerülonefrit, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, N/A: Mevcut değil, SDBY: Son dönem böbrek hastalığı

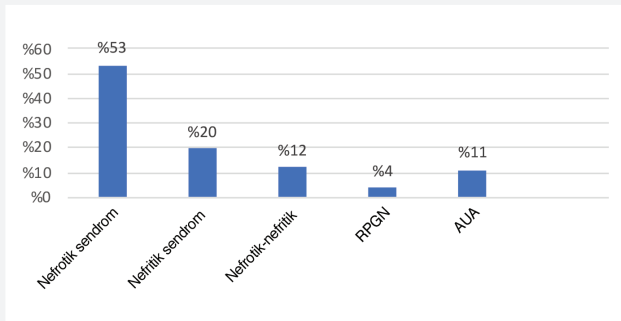
Tanı anındaki sağkalım ve proteinüri (3,5 g/gün altı ve üstü arasında) ($p=0,359$), tanı anındaki sistolik kan basıncı (140 mmHg altı ve üstü arasında) ($p=0,603$), hematüri varlığı ($p=0,136$) açısından anlamlı farklılık yoktu. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$) (Şekil 6).

TARTIŞMA

PGN, tam kür elde edilmesinin zor olması, immünsüpresif tedavi gereksiniminin yüksek olması, hastalığın kendisine bağlı ciddi komorbiditelerin ortaya çıkması ve hastaların sıklıkla SDBY'ye ilerlemesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son epidemiyolojik çalışmalar, PGN olgularının arttığını

göstermiştir^{2,3}. Hastalığın dağılımı ve sıklığı, çeşitli ülkelerdeki GN çalışma gruplarının verileri ile daha iyi anlaşılmaktadır. Tüm çalışmaların ortak sonucu PGN'de histolojik tiplerin oranının ırka, coğrafi bölgeye, hasta grubunun genel özelliklerine ve merkezin biyopsi endikasyonuna göre değişiklik göstermesidir²⁻⁴.

Bu çalışmada 2000-2016 yılları arasında tanı konulan 485 PGN olgusu retrospektif olarak incelendi. Bu, daha fazla sayıda yetişkin hasta içeren tek merkezli bir çalışmaydı. 1992-2000 yılları arasında teşhis edilen 293 PGN olgusunun yer aldığı bir diğer çalışma ise 2001 yılında merkezimizde yayınlanmıştır¹⁴. Merkezimizde yapılan ilk çalışmanın sonuçlarına göre en sık görülen PGN tipleri MPGN (%26,6), MGN (%23,4) ve IgA-N (%9,2) idi. Ancak daha sonra yapılan bir çalışma, Türkiye'de en sık MGN'nin olduğunu, ardından FSGS ve IgA-N'nin geldiğini bildirdi. Türk Nefroloji Derneği Glomerülonefrit Çalışma Grubu,



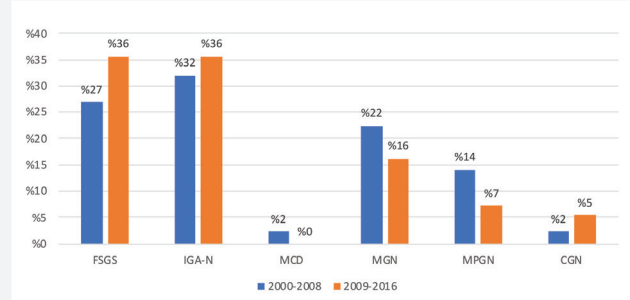
Şekil 2. 2000-2016 yılları arasında primer glomerülonefrite göre böbrek biyopsisi endikasyonları

AUA: Asemptomatik üriner anormallikler, CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, RPGN: Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Tablo 2. Böbrek biyopsisinin yapıldığı zamandaki laboratuvar bulguları

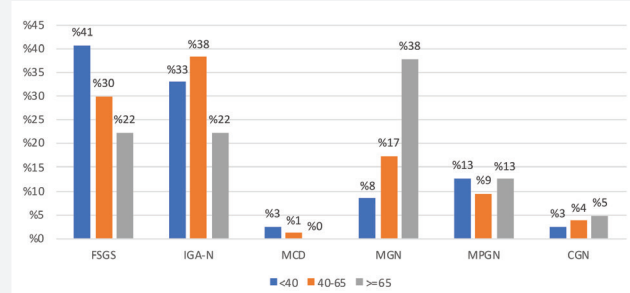
Değişkenler	Ortalama±SD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,9±16,1
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80,7±10,5
VKİ (kg/m ²)	27,1±9,7
Glukoz (mg/dL)	96±34
BUN (mg/dL)	22±18
Kreatinin (mg/dL)	1,02 (0,6-1,7)
eGFR (KBH-EPI, mL/min/1,73 m ²)	91,1±34,8 mL
Trigliserit (mg/dL)	171 (115-264)
LDL-kolesterol (mg/dL)	159±78 mL
ALT (IU/L)	18 (12-26)
Kalsiyum (mg/dL)	9,1±0,9
Serum albümin (g/dL)	3,15±0,9
Proteinüri (mg/day)	3250 (1386-7114)

VKİ: Vücut kitle indeksi, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği denklemi, SD: Standart deviasyon, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein



Şekil 3. Renal biyopsi sonuçlarına göre hastaların tanıları. Yıl aralıklarına göre primer glomerülonefrit insidansı (2000-2008 vs 2009-2016)

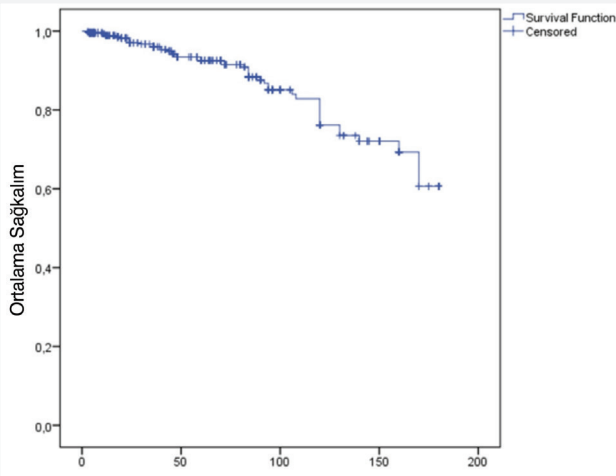
CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit



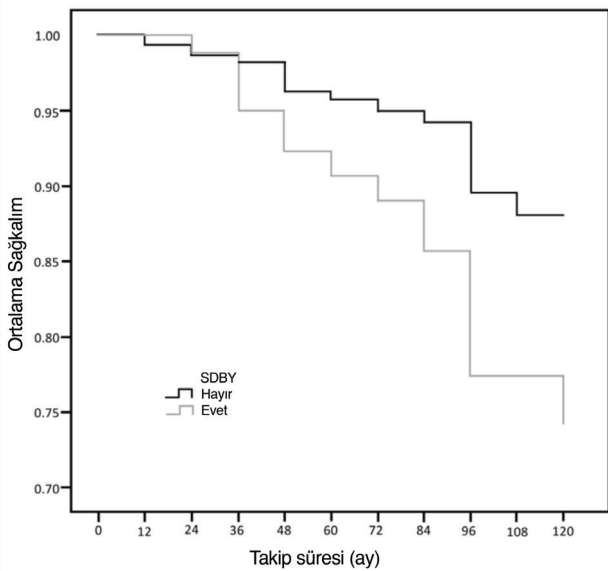
Şekil 4. Primer glomerülonefritin yaş gruplarına göre dağılımı

CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

1999 ve 2012 yılları arasında teşhis edilen PGN'leri içeren çok merkezli bir çalışma yürüttü¹⁵. Bu çalışmada en sık görülen PGN'ler MGN (%28,8), FSGS (%19,3) ve IgA-N (%17,2) olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda Türk Nefroloji Derneği-GN çalışma grubundan yayınlanmış iki çalışma, Türkiye'de son on yılda PGN insidansının değiştiğini^{16,17} ve bizim çalışmamıza benzer şekilde en yaygın PGN tipinin IgA-N olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada IgA-N en sık görülürken, sırasıyla FSGS, MGN, MPGN daha az görüldü. İlginç bir nokta olarak çalışmamızda, Türk Nefroloji Derneği-GN çalışma grubunun çalışmalarından farklı olarak, FSGS sıklığı daha yüksektir. Primer FSGS



Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi. Medyan genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydır



Şekil 6. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve sağkalım eğrisi. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,003)

çoğunlukla pür nefrotik sendromla birlikte ortaya çıkar, ancak çalışmamızda AUA nedeniyle biyopsi yapılan hastaların önemli bir kısmına FSGS tanısı konmuştur. Sekonder GN nedenleri dışlanmış olmasına rağmen, çalışmamızın retrospektif olması dikkate alındığında, primer ve sekonder FSGS ayrımı tam olarak yapılmamış olabilir ve bu durumu açıklayabilir.

Bu güncel çalışmada IgA-N ve FSGS sıklığında bir artış olmuştur ve MPGN sıklığındaki bir azalma, bu çalışmada glomerülopatiye ve/veya AUA nedeniyle artmış biyopsi sıklığına yol açan sekonder nedenlerin (enfeksiyonlar) daha iyi kontrol edilmesiyle açıklanabilir.

PGN'nin histolojik tiplerinin dünyadaki dağılımı incelendiğinde Avrupa¹⁸⁻²⁰ ve Asya'da^{21,22} en yaygın PGN tipinin IgA-N olduğu, ardından MGN'nin geldiği, ABD^{23,24} ve Brezilya'da²⁵ ise FSGS olduğu görülmüştür. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada en yaygın PGN MCD idi. Ancak, Çek çalışmasının pediatrik hastaları kapsadığına dikkat edilmelidir²⁶. Mevcut çalışmada, IgA-N en yaygın PGN idi ve FSGS, Avrupa ve Asya sonuçlarıyla tutarlı olarak, ikinci en yaygın PGN idi. Ancak 2000 yılından sonraki verilerin FSGS sıklığının giderek arttığını gösterdiği unutulmamalıdır²⁻⁴.

Bu çalışmada uluslararası verilerle paralel olarak hastaların çoğuna nefrotik sendrom nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmıştır²⁻⁴. İtalya¹⁸ ve Japonya'da²² yapılan çalışmalarda en yaygın biyopsi endikasyonu AUA idi. Mevcut çalışma ile İtalya ve Japonya'dakiler arasındaki tutarsızlık, farklı idrar tarama stratejilerinden kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışmada AUA en sık 4. biyopsi endikasyonuydu (%11,5). Bu sonuç Türk Nefroloji Derneği'nin yaptığı çalışma (%10,8) ile benzerdi¹⁵. Bu çalışmadaki tüm nefrotik sendromlu hastalar dikkate alındığında en sık görülen tanılar FSGS (%46,5), MGN (%34,1) ve MPGN (%10,6) idi. İtalya, İspanya ve Türkiye'deki GN çalışma gruplarına bakıldığında, MGN nefrotik sendromlu hastalarda en sık görülen PGN idi^{15,18,20}. Ancak Kore ve Japonya'da nefrotik sendromlu hastalarda MCD en sık görülen GN idi^{22,27}. Bu çalışmanın sonuçlarına paralel olarak, ABD çalışmalarda en sık görülen nefrotik sendrom etiyolojisi FSGS idi^{23,24}. Mevcut çalışmada biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, 40 yaş üstü hastalarda MGN'nin genç hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu durum MGN'nin pik yaptığı yaş aralığının 40-60 yaş aralığında olması ile açıklanabilir.

Mevcut çalışmada PGN tanısı alan 485 hastanın %55'i erkekti. Erkek kadın oranı yaklaşık 1,2 idi. Bu oran Türk Nefroloji Derneği'nin Glomerülonefrit Çalışma Grubu ve Asia Registry tarafından yapılan çalışma ile benzerdi. Ancak bu oran Avrupa yayınlarında bildirilenden biraz daha düşüktür. Ayrıca İtalyan GN kayıt sisteminde kadın erkek oranı 1,7 idi. Bunun nedeni, İtalyan GN kayıt sisteminde çok sayıda IgA-N hastası bulunması olabilir¹⁸.

IgA nefropatisinde günde 1 gr'dan fazla proteinüri, hipertansiyon (>140/90 mmHg) ve şiddetli histolojik lezyonların diyaliz veya ölümle anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁸. Klinik olarak RPGN, hızla SDBY'ye ilerleyen nefritik bir sendrom ile karakterizedir²⁹. 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma, kadınlarda SDBY'nin erkeklerden daha düşük olmasına rağmen, ölüm oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir³. Bu çalışmada, bilinen böbrek debisi olan 459 hastanın 94'ünde (%20) SDBY gelişti. Erkek cinsiyet, tanı anında sistemik hipertansiyon, nefrotik düzeyde proteinüri ve histolojik olarak CGN tanısının renal debiyi olumsuz etkilediği saptandı.

Bu çalışmada nefrotik sendromun en sık görülen komplikasyonları 13 hastada enfeksiyon (sepsis) ve 3 hastada tromboembolik olaydı. 2012 yılında nefrotik sendrom tanısı alan 1,313 olgunun yer aldığı bir çalışmada tromboembolizm oranı %3,3 olarak bulunmuştur³⁰. Bu çalışmadaki hastaların medyan genel sağkalım süresi 153±3,2 aydı. Çalışma süresi içinde, dahil edilen 470 hastanın 48'i öldü. Bu hastalardan 16'sı kardiyovasküler hastalıktan, 13'ü sepsisten, 3'ü tromboembolik olaydan ve 3'ü malignite nedeniyle öldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı geriye dönük olmasıdır. Retrospektif çalışmalarda nedensellik hakkında çıkarım yapmak uygun olmayabilir, ancak bu bulgular günlük klinik uygulamada gözlemlenenlerin gerçekçi bir resmini ortaya koyabilir.

SONUÇ

Burada, tek bir üçüncü basamak merkezde büyük örneklem büyüklüğü ile PGN'nin klinik özellikleri ve uzun vadeli sonuçları hakkında gerçek hayattan veriler sunduk. Son 2 dekatta PGN insidansı ve etiyolojisinde farklılıklar vardır. Bu çalışmada, Türkiye'de 2010 öncesi önceki çalışmaların aksine, IgA-N en sık görülen alt tipti (aynı zamanda Asya ve Avrupa'da en yaygın olan). Önceki çalışmalardan farkı, AUA nedeniyle biyopsi sıklığının artması veya glomerülopatiye neden olan sekonder nedenlerin (enfeksiyonların) daha iyi kontrol altına alınması olabilir. Sonuç olarak, bu çalışma erkek cinsiyet, sistemik hipertansiyon, proteinüri ve RPGN'nin böbrek debisini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.

Teşekkür

Bu makalenin redaksiyonunu yaptığı için Dr. Dilara YOZGATLI'ya teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 313708, tarih: 08.10.2015).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Dizayn: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Veri Toplama veya İşleme: N.P., M.R.A., Analiz veya Yorumlama: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Literatür Arama: N.P., M.R.A., Yazan: N.P., M.R.A.

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

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

KAYNAKLAR

1. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387:2036-48.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414-30.
3. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int*. 2016;90:853-60.
4. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EWL, et al. A global evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5:247-58.
5. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1025-32.
6. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2088-97.
7. Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q. Primary IgA nephropathy in elderly patients. *Nephrology*. 2015;20:419-25.
8. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003;23:324-32.
9. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:697-704.
10. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:445-53.
11. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398-411.
12. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119-31.
13. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J*. 2015;8:143-50.
14. Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Mert A, Ataman R, Serdengeçti K. Prevalence of serum antibodies to hepatitis B and C viruses in patients with primary glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2001;14:388-91.
15. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2347-55.
16. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. *BMC Nephrol*. 2020;21:481.
17. Sumnu A, Turkmen K, Cebeci E, Turkmen A, Eren N, Seyahi N, et al. Characteristics of primary glomerular diseases patients with hematuria

- in Turkey: the data from TSN-GOLD Working Group. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:945-54.
18. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66:890-4.
 19. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*. 2004;66:905-8.
 20. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1594-602.
 21. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1479-85.
 22. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:493-503.
 23. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *In Mayo Clin Proc*. 2017;92:1772-81.
 24. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickeleit V, et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:614-23.
 25. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3098-105.
 26. Salmela A, Ekstrand A, Joutsu-Korhonen L, Räisänen-Sokolowski A, Lassila R. Activation of endothelium, coagulation and fibrinolysis is enhanced and associates with renal anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl 1):53-9.
 27. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2406-10.
 28. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:752-61.
 29. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014;13:723-9.
 30. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;81:190-5.



Diyabetik Sıçanların Dalağında CD4 ve CD8 Ekspresyonu Üzerine Zencefil (*Zingiber officinale*) Ekstraktının İmmünmodülatör Etkileri

The Immunomodulatory Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract on CD4 and CD8 Expression in Spleen of Diabetic Rats

İD Buket BAKIR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, zencefil ekstrakt uygulaması ile streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan ratların dalak dokusunda CD4 ve CD8 salınımindaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda toplam kırk adet Wistar albino ırkı rat kullanıldı. Ratlar; kontrol, sham, zencefil, diyabet, diyabet+zencefil olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Dalak doku kesitlerine Crossman'ın üçlü boyama ve streptavidin-biotin peroksidaz kompleks boyama yöntemleri uygulandı. Diyabet ve diyabet+zencefil gruplarına 50 mg/kg streptozotosinin intraperitoneal yolla enjeksiyonu ile diyabet indüklendi. Zencefil ekstraktı, zencefil ve diyabet+zencefil gruplarına 200 mg/kg dozunda 30 gün süreyle uygulandı. Gruplar arasında dalak ağırlığı, CD4 ve CD8 immüno pozitif hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Diyabet grubunda çok sayıda lenf folikülünün atrofiye uğradığı ve çoğu folikülün de germinal merkezinin olmadığı görüldü. Ayrıca, zencefil ekstraktının dejeneratif değişiklikleri azalttığı tespit edildi. Diyabet grubunda CD4 ve CD8 salınıminin yoğun olduğu gözlenirken, diyabet+zencefil grubunda CD4 ve CD8 salınım yoğunluğunun diyabet grubuna göre azaldığı görüldü. Ayrıca diyabet grubunda azalan dalak ağırlığının diyabet+zencefil grubunda arttığı kontrol ve sham gruplarıyla benzer değerde olduğu tespit edildi.

Sonuç: Zencefil ekstraktının deneysel yolla diyabet oluşturulan modelde immün sistemi uyarıcı etkiye sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, zencefil diyabetle ilişkili dalak sorunlarında ve bağışıklık fonksiyon bozukluğunda tedavi edici olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: CD4, CD8, dalak, diyabet, zencefil

ABSTRACT

Aim: This study aims to examine the changes of the ginger extract treatment on CD4 and CD8 expressions in the spleen tissue of rats, in which the experimental diabetes was induced with streptozotocin.

Materials and Methods: Forty Wistar albino rats were divided into 5 groups: control, sham, ginger, diabetes, diabetes+ginger. The spleen tissue sections were stained by Crossman's triple staining and the streptavidin-biotin peroxidase complex method. Diabetes was induced by 50 mg/kg streptozotocin injection intraperitoneally in the diabetes and diabetes+ginger groups. Ginger extract was administered to the ginger and diabetes+ginger groups at dose of 200 mg/kg for 30 days. Statistical measurements were analyzed in order to determine whether there was a difference between the groups in terms of weight of the spleen, the number of immunopositive CD4 and CD8 cells, and ratio of CD4/CD8.

Results: It was observed that the numerous lymph follicles were atrophied and most of the follicles did not have a germinal center in the diabetes group. Also, it was determined that ginger extract reduced degenerative changes. While it was observed that CD4 and CD8 expression was intense in the diabetes group, the intensity of CD4 and CD8 expression was decreased in the diabetes+ginger group compared to the diabetes group. In addition, it was determined that the spleen weight decreased in the diabetes group and increased in the diabetes+ginger group, which was similar to the control and sham groups.

Conclusion: In this study, it was revealed that ginger exerted a protective effect against STZ-induced diabetes in rats and had immunostimulatory effect in diabetic experimental model. Also, it can be used therapeutically in spleen problems and diabetes-related immune dysfunction.

Keywords: CD4, CD8, spleen, diabetes, ginger

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Buket BAKIR, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 282 250 47 15 E-posta: buketbakir@nku.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3637-3688

Geliş tarihi/Received: 09.11.2022 Kabul tarihi/Accepted: 23.01.2023

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), vücudun insülin üretememesi, insülinin yokluğu veya insülini kullanamaması sonucu kan şekerinin yükselmesi ile ortaya çıkan, ömür boyu süren kronik bir hastalıktır^{1,2}. Daha çok çocukluk çağında ortaya çıkan tip 1 DM (T1DM) ve ileri yaşlarda en sık görülen tip 2 DM (T2DM) olmak üzere 2 tipi vardır². Bağışıklık dengesi diyabetle yakından ilişkilidir³. T2DM, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunu olumsuz etkiler ve enfeksiyon riskini artırır. İnsülin eksikliğinin CD4 ve CD8 fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu da gözlenmiştir⁴.

İmmünomodülatörler, vücudu zarar ve enfeksiyona karşı korumak için immün yetersizliği durumlarında bir immüno stimulant ve anormal derecede artan bağışıklık durumunda bir immüno süpresant olarak işlev görürler^{5,6}. Bağışıklığı artırarak veya azaltarak regülatör görevi gören doğal ürünlerle yapılan çalışmalar artmaktadır^{3,7,8}. Zencefil (*Zingiber officinale*) eski çağlardan beri hem baharat hem de tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Zencefilin terapötik özelliği, başta gingeroller, shogaoller, zingerone ve paradoller olmak üzere yaklaşık 400 farklı bileşene sahip olmasına bağlanabilir^{5,9}.

Bağışıklık, doğuştan gelen doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak sınıflandırılmaktadır. Dalak, organizmanın bağışıklığında yer alan en büyük sekonder lenfoid organdır. T ve B lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler gibi savunmada rol oynayan çok sayıda hücreyi barındırır¹⁰. T lenfositler, hücresele bağışıklıktan sorumludurlar ve CD4 ve CD8 olmak üzere iki alt grubu içerirler¹¹.

CD4 ve CD8 diyabet patogeneğinde çok önemlidirler. Özellikle T1DM'de bu hücrelerin sayısının artması veya fonksiyonlarının bozulması etkili olmaktadır. Aynı zamanda, bu hücreler β -hücreleri adacıklarının yok edilmesine neden olurlar. Disfonksiyonu olan CD4 pozitif hücrelerin sayısındaki artış, pankreastaki β -hücre adacıklarının otoimmün yıkımına neden olur¹². Bu nedenle, CD4 T lenfositleri, T1DM'nin patogeneğinde önemli bir rol oynar¹³. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterize olan T2DM, viral enfeksiyon, melanom veya diğer farklı hastalıklar açısından artmış riske neden olur. Ayrıca CD8 T lenfositlerinin insülin reseptörü eksprese ettiği, insülinde ve kan şekeri yüksekliğinden olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Ek olarak insülin, CD8 T lenfositlerinin fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir⁴.

Bu çalışma, deneysel diyabetik ratların dalak dokusunda, zencefilin etanolik ekstraktının CD4 ve CD8 ekspresyonu üzerindeki immünomodülatör etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık ve Deney Merkezi'nden temin edilen 40 adet dişi, 206 ± 6 g, 4 aylık Wistar albino ratlar kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm deneyler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (toplantı no: 09.11.2022/1153).

Ratlar daha önceden hiçbir çalışmada kullanılmadı ve standart kafeslerde sıcaklık kontrollü odada (22 ± 2 °C), 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde tutuldu ve standart rat peleti diyeti ve su ile ad libitum beslendi.

Zencefilin Etanolik Özünün Hazırlanması

Zencefil taze rizomları yerel bir mağazadan temin edildi ve Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Botanik Bölümü'nde onaylandı. Zencefiller önce yıkanıp sonra karanlık bir odada kurutuldu. Kurutulmuş zencefil rizomları, bir porselen havanda mekanik olarak toz haline getirildi. Ortaya çıkan toz karışım %95 alkolde 24 saat bekletildikten sonra karışım süzüldü. Bu işlem toplamda 3 kez tekrarlandı. Hazırlanan tüm karışımlar bir araya toplandı ve düşük devirli evaporatörde alkol uzaklaştırıldı. Hazırlanan ekstrakt buzdolabında 4 °C'de olarak saklandı. Zencefil ekstraktı 200 mg/kg/bw/gün, daha önce bahsedilen metodolojiye göre 30 gün boyunca deney ratlarına ağızdan verildi¹⁴.

Diyabet İndüksiyonu

50 mg/kg streptozotosin (STZ) (Sigma, st. Louis, MO, ABD), 0.1 M sitrat tamponunda (pH 4.5) çözündürüldü. İntraperitoneal enjeksiyon (i.p.i.) bir gece aç kaldıktan sonra yapıldı. Uygulamadan 3 gün sonra sıçanların kuyruk venlerinden Accu-Chek instant glukometre (Roche) kullanılarak açlık kan glukoz değerleri ölçüldü. Kan şekeri >250 mg/dL diyabet gelişimi için bir gösterge olarak kabul edildi ve ratlar diyabetik gruplara dahil edildi¹⁵.

Deney Hayvanları ve Dizayn

Deney ratları 5 gruba ayrıldılar ve her gruba sekizer rat dahil edildi. Total deney protokolü 30 gün sürdürüldü. Deney grupları şu şekildeydi:

Kontrol (n=8): Uygulama yapılmadı (tedavi edilmeyen grup).

Sham grubu (n=8): Ratlara oral gavaj ile Tween 80 verildi.

Zencefil grubu (n=8): Taze zencefil ekstraktı (günlük hazırlanan) 200 mg/kg dozunda 30 gün oral gavaj ile verildi.

Diyabet grubu (n=8): Bu gruba 50 mg/kg i.p.i. STZ uygulandı.

Diyabet+zencefil grubu (n=8): Bu gruba diyabet geliştikten sonra 30 gün süreyle 200 mg/kg zencefil ekstraktı oral gavaj ile verildi.

Otuz günün sonunda ratlar derin anestezi altında ötenazi yapılarak dalak dokuları çıkarıldı.

Histolojik Prosedür

Dalak dokuları %10 formalinde 48 saat fikse edildi. Fiksasyondan sonra numuneler rutin histolojik protokoller için işlendi ve parafine gömüldü. 5 µm olarak alınan kesitler, ksilen içinde deparafinize edildi, azalan etanol konsantrasyonları ile rehidrate edildi ve histolojik inceleme için Crossman'ın üçlü boyama yöntemiyle boyandı¹⁶.

İmmünohistokimyasal Boyama

Dalakta CD4 ve CD8 T lenfosit immünreaktivitesini araştırmak için streptavidin biotin peroksidaz kompleksi (strepABC) yöntemi uygulandı. 5 µm kalınlığındaki kesitler, yapışkan lamalar üzerinde toplandı. Kesitler, sitrat tampon solüsyonunda (pH 6.0) 700 Watt'ta bir mikrodalga fırında 10 dakika süreyle işlendi. Daha sonra dokular %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) içerisinde 10 dakika bekletildi. Kesitler, anti-CD4 antikoru (ab237722, 1:150 seyreltilmiş) ve anti-CD8 antikoru (OX-8) (ab33786, 1:150 seyreltilmiş) ile inkübe edildi. Kesitler, biyotinlenmiş goat anti-rabbit ve rabbit anti-goat IgG ile 30 dakika ve peroksidaz konjuge streptavidin (1:200) (P0397; Dako Corp., Carpinteria, CA, ABD) ile 10 dakika inkübe edildi. Kromojen olarak 3,3'-Diaminobenzidin tetrahidroklorür (DAB, 0,5 mg/mL; Dako Corp.) kullanıldıktan sonra karşıt boyama olarak Gill III hematoksin kullanıldı. Kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) kullanılarak değerlendirildi. Primer antikor içermeyen tavşan serumu, negatif kontrol olarak kullanıldı. CD4 ve CD8'in immünoreaktivitesinin değerlendirilmesi puanlandı. İmmünoreaktif hücreler negatif, hafif, orta ve yoğun olarak kategorize edildi.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

CD4 ve CD8'in immünohistokimyasal boyama sayısı, x400 büyütmede ışık mikroskobu kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı. Her rattan toplam on beş temsili görüntü seçildi. Birim alandaki CD4 ve CD8 pozitif ve negatif hücre sayısı şu formüle göre hesaplandı: (Pozitif hücre sayısı/alanda sayılan toplam hücre sayısı) x100. CD4 ve CD8 pozitif hücre sayısı ve CD8/CD8 oranı istatistiksel olarak analiz edildi^{3,17,18}.

Rölatif Dalak Ağırlığı

Ratlara ötenazi yapıldıktan hemen sonra taze dalaklar tartıldı. Gruplar arasında dalak ağırlığındaki değişikliği karşılaştırmak için istatistiksel yöntem kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (versiyon 20.0, IBM, SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak

yapıldı. Veriler normallik dağılımı ve varyans homojenliği açısından Shapiro-Wilk's testi ile incelendi. Normal dağılıyorsa one-way ANOVA testi uygulandı ve gruplar arasındaki farklar post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Farklılıklar p<0,05'te anlamlı kabul edildi ve ortalamalar ve standart hatalar hesaplandı. Çalışmada veriler normal varsayımları sağlamadığından parametrik olmayan testler kullanıldı. Bu nedenle gruplar arasındaki farklar Kruskal-Wallis ile analiz edildi ve gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca farklar p<0,05'te anlamlı kabul edildi ve medyan değerler (minimum-maksimum) hesaplandı.

BULGULAR

Histolojik Bulgular

Kontrol, sham ve zencefil grupları, dalağın normal histolojik yapısına sahipti. Doku dışarıdan bir kapsülle çevriliydi. Kapsülden ayrılan trabeküller dalak parankimine kadar uzanıyordu. Dalak, ayrılmış lenfoid foliküllerden (beyaz pulpa) oluşuyordu ve oldukça vasküler matris (kırmızı pulpa) ile çevriliydi. Beyaz pulpa, periarteriyolar lenfatik kılıf ve marjinal bölgelerden oluşuyordu. Lenfoid foliküllerin germinal merkezleri ve merkezi arteriyoller vardı. Kırmızı pulpa, kan hücreleri kordonlarından oluşan bir ağdan oluşuyordu (Şekil 1a-c). Diyabet grubunun lenfoid foliküllerinin atrofik olduğu görüldü. Foliküllerin çoğunda germinal merkez yoktu (Şekil 1d). Diyabet+zencefil grubu, kontrol, sham veya zencefil gruplarındakine benzer şekilde beyaz ve kırmızı pulpa olarak gözlemlendi. Foliküllerin çoğu germinal merkeze sahipti (Şekil 1e).

İmmünohistokimyasal Bulgular

Tüm gruplarda spesifik CD4 ve CD8 immünreaksiyonları görüldü. Ancak immünreaksiyon pozitif hücrelerin şiddeti açısından gruplar arasında fark vardı.

CD4 ve CD8 T lenfositleri çoğunlukla kırmızı pulpada ve birkaç pozitif hücre beyaz pulpada lokalize idi. Kırmızı pulpada kontrol ve sham gruplarında hafif reaksiyon gözlemlendi (Şekil 2a, 2b, 3a, 3b). Zencefil grubunun hücrelerde orta derecede reaksiyona ve birkaç hafif reaksiyona sahip olduğu görüldü (Şekil 2c, 3c). Diyabet grubunda yoğun reaksiyon dikkat çekerken (Şekil 2d, 3d), diyabet+zencefil grubunda orta düzeyde reaksiyon görüldü (Şekil 2e, 3e).

İmmünohistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Bulgularımıza göre diyabet grubunda CD4 ve CD8 immünopozitif hücre sayısının kontrol, sham ve zencefil gruplarına göre anlamlı artış gösterdiği gözlemlendi (p<0,0001). Zencefil ile tedavi edildikten sonra diyabet+zencefil grubunun diyabet grubuna göre anlamlı düşüş gösterdiği gözlemlendi (CD4 ve CD8 için p<0,0001). CD4 ve CD8'in tüm verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada CD4/CD8 oranında oldukça anlamlı bir artış saptandı ($p=0,002$). Kontrol ($p=0,002$) ve sham grubuna göre ($p=0,001$) diyabet grubunda anlamlı azalma olurken, diyabet+zencefil grubunda anlamlı olmayan bir artış oldu ($p>0,05$) (Tablo 1).

Dalak Ağırlığı Bulguları

Tüm gruplar dalak ağırlığı açısından karşılaştırıldığında diyabetli grupta anlamlı azalma saptandı. Ayrıca diyabet+zencefil grubu diyabet grubu ile karşılaştırıldığında dalak ağırlığında anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında ortalama dalak ağırlığı değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

İmmünolojik kaynaklar konusunda yapılan çalışmalara her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Toksik yan etkilere sahip

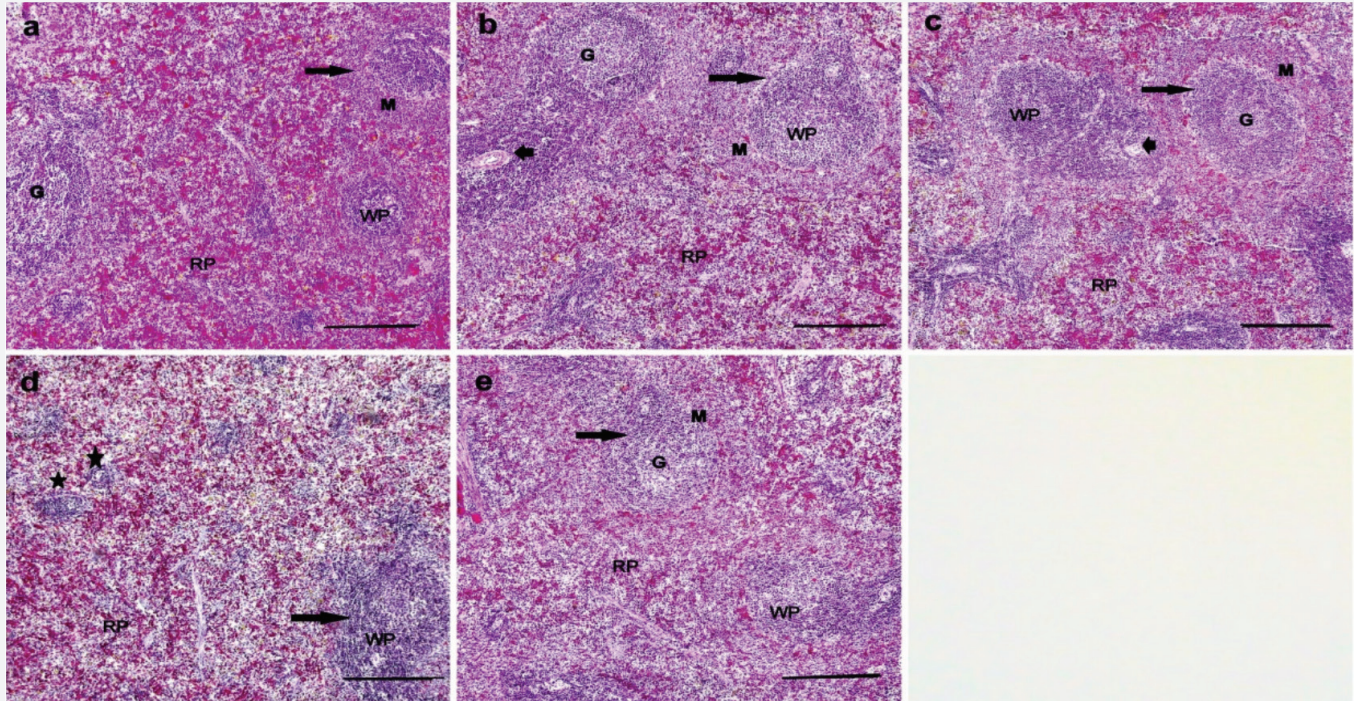
olmayan yüksek düzeyde biyostabil immünomodülatörlerin keşfi büyük önem taşımaktadır. Özellikle son yıllarda biyogüvenliği kanıtlanmış bitkilerin immünomodülatör etkileri merak konusu olmuştur¹⁹. Bu çalışmada, STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda bağışıklık üzerinde önemli bir işlevi olan dalak dokusu üzerinde zencefilin koruyucu bir etkisinin olup olmadığını araştırmak için yola çıktık.

Dalak gibi lenfoid organlar çeşitli streslere karşı oldukça hassastır ve hastalığa maruz kalmak dalak atrofisine neden olur^{18,20}. Diyabetik ratlarda lenfoid foliküllerin germinal merkezinin de önemli ölçüde küçüldüğü bildirilmiştir^{20,21}. Said ve ark.³ (2020), çoğu folikülün, hücrelerin çoğunda piknotik çekirdeklerle atrofiye olduğunu bildirmişlerdir. Çoğunda germinal merkez görülmemiştir. Hayvan modellerinde^{3,22,23} ve klinik çalışmalarda²⁴ zencefilin diyabet kaynaklı hasara karşı onarıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Mevcut çalışmada, 30 gün boyunca diyabetik ratlara oral gavaj ile zencefil ekstraktı

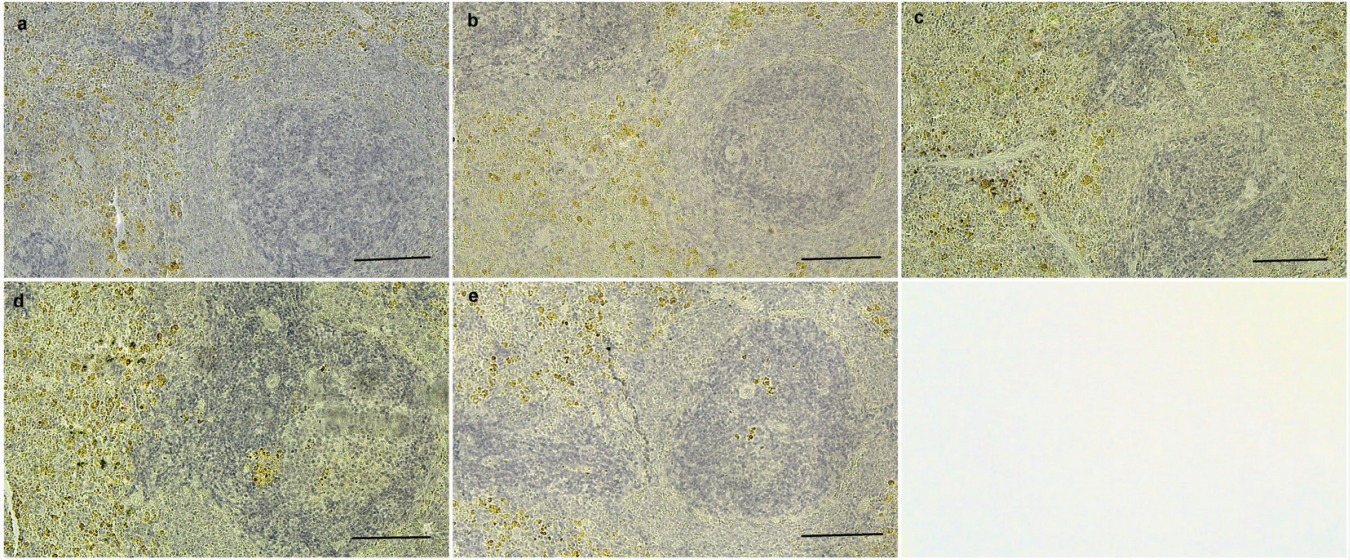
Tablo 1. Tüm gruplarda birim alandaki CD4 ve CD8 pozitif hücre sayısı

	Kontrol	Sham	Zencefil	Diyabet	Diyabet+zencefil
CD4	19,00	19,00	18,00	83,50 ^a	21,00 ^{bc}
CD8	15,50	16,00	16,00	80,00 ^a	19,00 ^{bc}
CD4/CD8	1,12	1,20	1,20	1,04 ^a	1,12

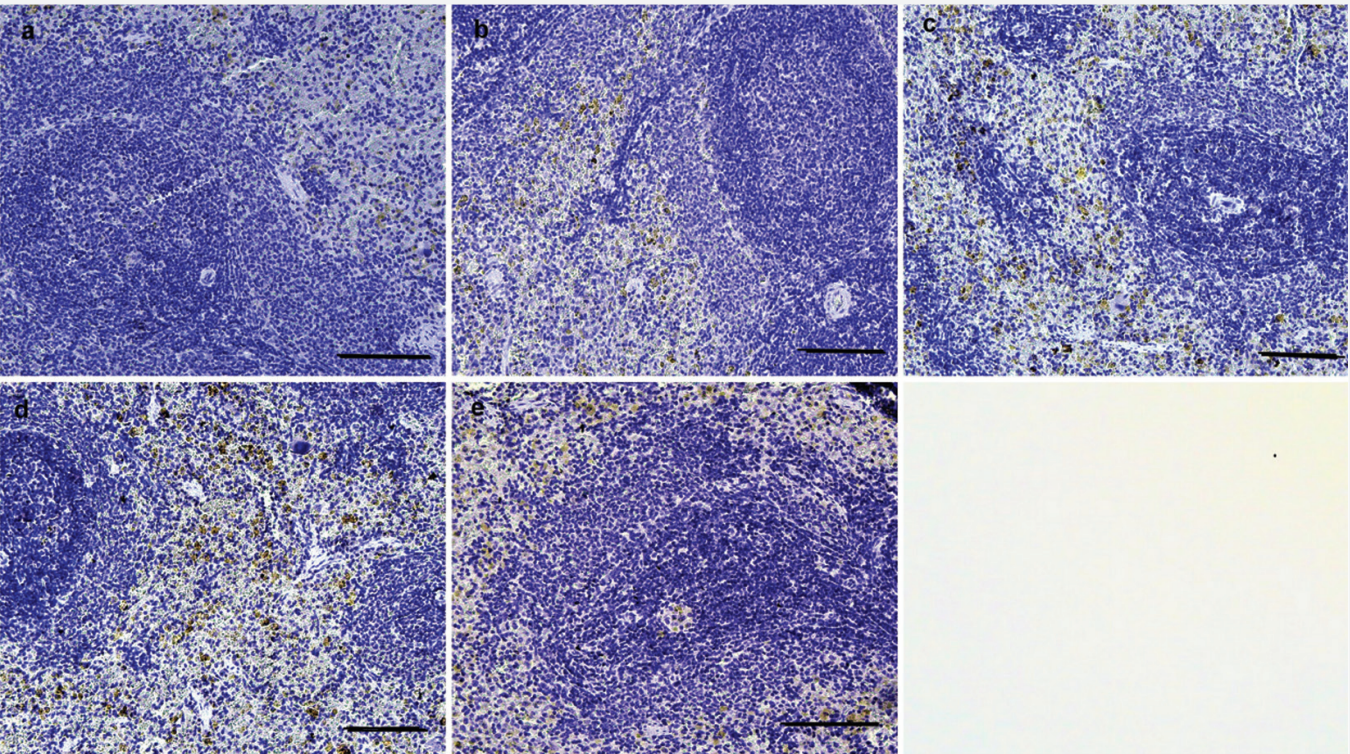
^a: $p<0,05$ diyabet grubu ile kontrol grubu/diyabet grubu ile sham grubu, ^b: $p<0,05$ diyabet+zencefil grubu ile diyabet grubu, ^c: $p<0,05$, diyabet+zencefil grubu ile zencefil grubu



Şekil 1. Dalak dokusunun histolojik yapısı. Kontrol (a), sham (b), zencefil (c), diyabet (d), diyabet+zencefil grupları (e). Kırmızı pulpa (RP), beyaz pulpa (WP), lenfoid foliküller (ok), germinal merkez (G), marjinal bölge (M), atrofiye lenfoid foliküller (yıldız), periarteriolar lenfatik kılıf (küçük ok). Üçlü boyama. Bar=100 µm



Şekil 2. Dalak dokusunda CD4 ekspresyonu. Kontrol (a), sham (b), zencefil (c), diyabet grubu (d), diyabet+zencefil grupları (e). İmmünohistokimyasal boyama. Bar=100 µm

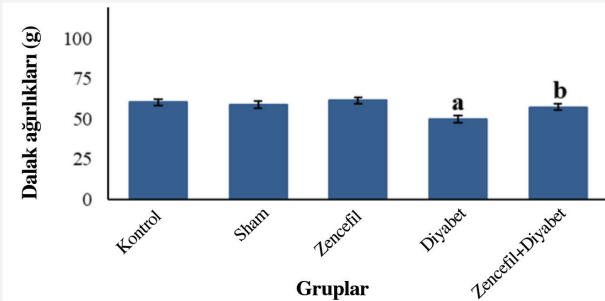


Şekil 3. Dalak dokusunda CD8 ekspresyonu. Kontrol (a), sham (b), zencefil (c), diyabet grubu (d), diyabet+zencefil grupları (e). İmmünohistokimyasal boyama. Bar=100 µm

verildi. Zencefil uygulamasının diyabetik grupta histolojik ve ultrastrüktürel dejeneratifini iyileştirdiği görüldü. Bu gelişme beyaz pulpada lenf foliküllerinin sayısında artış ve centrum germinativum görünümü olarak görülebilir.

Zencefil, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından güvenli şifalı bitkiler listesine dahil edilmiştir. Günde 4 grama kadar kullanımının patolojik bir soruna neden olmayacağı bildirilmiştir⁹. T2DM hastalarında yapılan bir çalışmada zencefil tozunun 6-12 hafta süreyle günde 3 grama varan dozlarda kullanımının ciddi yan etkilere yol açmadığı bildirilmiştir²². Zencefil ekstraktının 200 ila 500 mg/kg/gün dozlarının anti-enflamatuvar ve antioksidatif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir⁹. Ayrıca, oral uygulama ile 1000 mg/kg dozunda zencefil ekstraktı gebe sıçanlarda tolere edilmektedir. Hamilelik veya fetüslerin gelişimi üzerinde herhangi bir yan etkisi olmadığı da eklenmiştir²⁵. Deneysel çalışmamıza başlamadan önce deneysel prosedürümüzü tasarlamak için birçok makaleyi inceledik ve böylece uygun ve etkili dozda (200 mg/kg) ve sürede (30 gün) çalışmamızı tamamladık¹⁴. Ayrıca çalışmamızda zencefil ile tedavi edilen ratlarda dozun ve sürenin ciddi yan etki ve komplikasyonları olmadığını saptadık.

Hücrel bağışıklıktan sorumlu CD4 ve CD8 T lenfositleri doğrudan zararlı hücreleri yok eder²⁶. Birçok çalışma, CD4 ve CD8 T lenfosit alt tiplerinin hem T1DM hem de T2DM'de etkili olduğunu vurgulamıştır^{27,28}. Miya ve ark.²⁷ (2018), T2DM'li ve diyabetsiz Japon hastalarda glikoz yüklemesinin T lenfositleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Katılımcılara 75 gr OGTT uygulanmış ve açlıktan 60 ve 120 dakika sonra (12 saat, gece boyunca) T lenfositleri hesaplanmıştır. Çalışmada, glukoz yüklemesinden önce gruplar arasında CD4 pozitif hücre sayılarında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, CD4 pozitif hücre sayılarının hem T2DM hem de diyabetik olmayan gruplarda 120 dakikalık glukoz yüklemesinden sonra hızla arttığını bulmuşlardır.



Şekil 4. Gruplar arasında ortalama dalak ağırlığı değerlerinin karşılaştırılması. Kontrol grubu-diyabet grubu p=0,007 (a), sham grubu-diyabet grubu p=0,05 (a), diyabet grubu-diyabet+zencefil grubu p=0,021 (b)

CD4 hücrelerinin sayısı, CD8 hücre yanıtında önemlidir. CD8 sayısındaki artış, CD4 sayısında artışa neden olur²⁹. Li ve ark.³⁰ (2022), diyabetik ve normal farelerde CD4 ekspresyonunu araştırmışlardır. Sağlıklı farelerde dalak, pankreas ve böbrek dokularındaki CD4 pozitif hücreler düşükken, DM'li farelerin organlarında CD4 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır. Çalışmada diyabetik grubun CD ve CD8 pozitif hücre sayıları kontrol, sham ve zencefil gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların birçok ciddi yan etkisi tüketicilerin dikkatini çekmektedir. Bu nedenle, daha az yan etkisi olan veya hiç yan etkisi olmayan terapötik ajanlara artan bir ilgi vardır³¹. Zencefil bu konuda ümit vericidir. Bu çalışmanın bulguları, zencefilin etanol ekstraktının CD4 ve CD8 ekspresyonu açısından T lenfosit alt tiplerini aktive ettiğini göstermiştir. Zencefilin bu immünomodülatör aktivitesi, diyabette immün düzenleyici bir madde kaynağı olarak bu bitkinin gelişimi için bir temel oluşturabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada deneysel diyabet oluşturuldu. Zencefil ile tedavi edildikten sonra dalak dokusunda hem diyabetin verdiği hasar hem de zencefilin anti-enflamatuvar etkisi araştırıldı. Bu çalışmanın bir sınırlılığı vardır. Bu çalışmada sadece immünohistokimyasal yöntem kullanıldı. Western blot veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi diğer yöntemler kullanılarak daha detaylı bir değerlendirme yapılabilir.

SONUÇ

Çalışmada deneysel diyabetli ratlarda CD4 ve CD8 ekspresyonunun arttığı belirlendi. Otuz gün süreyle 200 mg/kg zencefil uygulaması ile CD4 ve CD8 ekspresyonlarının kontrol grubu ile eşdeğer olduğu gözlemlendi. Zencefilin diyabetin neden olduğu olumsuz etkileri ortadan kaldırmada etkisi olduğu ve immünomodülatör olarak kullanılabileceği belirlenmiştir.

Teşekkür

Doç. Dr. Nilay SEYİDOĞLU'na çalışmanın istatistiksel analizlerine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tüm deneyler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (toplantı no: 09.11.2022/1153).

Hasta Onayı: Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'ndan alınan hibe (hibe numarası: NKUBAP.10.GA.18.147) tarafından mali olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- George B, Cebioglu M, Yeghiazaryan K. Inadequate diabetic care: global figures cry for preventive measures and personalized treatment. *EPMA J*. 2010;1:13-8.
- Alshathly MR. Efficacy of Ginger (*Zingiber officinale*) in Ameliorating Streptozotocin-Induced Diabetic Liver Injury in Rats: Histological and Biochemical Studies. *J Microsc Ultrastruct*. 2019;7:91-101.
- Said HM, Abdelaziz HO, Abd Elhaliem NG, Mohammed SA. A Comparative Study between Ginger and Echinacea Possible Effect on the Albino Rat Spleen of Experimentally Induced Diabetes. *Egypt J Histol*. 2020;43:763-76.
- Kavazović I, Krapić M, Beumer-Chuwonpad A, Polić B, Turk Wensveen T, Lemmermann NA, et al. Hyperglycemia and Not Hyperinsulinemia Mediates Diabetes-Induced Memory CD8 T-Cell Dysfunction. *Diabetes*. 2022;71:706-21.
- Widyaningsih TD, Martati E, Lukitasari DM. Immunomodulatory effects of black cincau (*Mesona palustris* bl.) Supplement on *Escherichia coli* Strain O157-Infected Mice. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10:326-30.
- Sasmito E, Nunung Y, Soegihardjo CJ. The immunomodulatory mechanism extract of mengkudu (*Morinda Citrifolia*, L.) fruit on mice Balb/C induced by hepatitis b vaccine. *Tradit Med J*. 2008;13:1-8.
- Krifa M, Bouhlel I, Ghedira-Chekir L, Ghedira K. Immunomodulatory and cellular anti-oxidant activities of an aqueous extract of *Limoniastrum guyonianum* gall. *J Ethnopharmacol*. 2013;146:243-9.
- Boothapandi M, Ramanibai R. Immunomodulatory activity of *Indigofera tinctoria* leaf extract on in vitro macrophage responses and lymphocyte proliferation. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2016;8:58-63.
- Jafarzadeh A, Nemati M. Therapeutic potentials of ginger for treatment of Multiple sclerosis: A review with emphasis on its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-oxidative properties. *J Neuroimmunol*. 2018;324:54-75.
- Lee S, Khang D, Kim SH. High dispersity of carbon nanotubes diminishes immunotoxicity in spleen. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:2697-710.
- Zhao H, Han H, Hou H, Chen J, Lang X, Yue Y, et al. Effect of ginkgo biloba extract on splenic immune function of chronic ulcerative colitis in mice. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10:7611-23.
- Kakoola DN, Lenchik NI, Curcio-Brint A, Gerling IC. Transcriptional profiling of CD4 T-lymphocytes reveals abnormal gene expression in young prediabetic NOD mice. *BMC Bioinformatics*. 2009;10(Suppl 7):15.
- Arnush M, Scarim AL, Heitmeier MR, Kelly CB, Corbett JA. Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. *J Immunol*. 1998;160:2684-91.
- Shanmugam KR, Ramakrishna CH, Mallikarjunaa K, Reddy KS. Protective effect of ginger against alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. *Indian J Exp Biol*. 2010;48:143-9.
- Francis BT, Sudha S. Histopathological changes on streptozotocin induced diabetic rats following administration of polyherbal extract: A study on pancreas and kidney. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016;5:1188-200.
- Crossman G. A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. *Anat Rec*. 1937;6:33-8.
- Hashem MM, Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, Badr YA, El-Metwally AE, Bahy-El-Dien A. The long-term oral exposure to titanium dioxide impaired immune functions and triggered cytotoxic and genotoxic impacts in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;60:126473.
- Khayal EE, Alabiad MA, Elkholy MR, Shalaby AM, Nosery Y, El-Sheikh AA. The immune modulatory role of marjoram extract on imidacloprid induced toxic effects in thymus and spleen of adult rats. *Toxicology*. 2022;471:153174.
- Grigore A. Phenolic Compounds – Biological Activity. In: Hernandez MS, Tenango MP (eds). *Plant Phenolic Compounds as Immunomodulatory Agents*. London: Intechopen, 2017.
- Ebaid H, Al-Tamimi J, Metwalli A, Allam A, Zohir K, Ajarem K, et al. Effect of STZ-Induced Diabetes on Spleen of Rats: Improvement by Camel Whey Proteins. *Pakistan J Zool*. 2015;47:1109-16.
- Ozdemir O, Akalin PP, Baspinar N, Hatipoğlu F. Pathological changes in the acute phase of streptozotocin-induced diabetic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2009;53:783-90.
- Madkor HR, Mansour SW, Ramadan G. Modulatory effects of garlic, ginger, turmeric and their mixture on hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *Br J Nutr*. 2011;105:210-7.
- Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Brit J Nutr*. 2006;96:660-6.
- Zhu J, Chen H, Song Z, Wang X, Sun Z. Effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Type 2 Diabetes Mellitus and Components of the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;5692962.
- Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat. *Reprod Toxicol*. 2001;15:75-80.
- Kumari J, Selvan SR, Becart S, Chattopadhyay S, Dalmo RA. Cell-mediated immunity and vaccines. *J Immunol Res*. 2014;2014:632632.
- Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Takano Y, Sunagoya K, Hayasaka K, et al. Impact of Glucose Loading on Variations in CD4+ and CD8+ T Cells in Japanese Participants with or without Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:81.
- Hedman M, Faresjö M, Axelsson S, Ludvigsson J, Casas R. Impaired CD4+ and CD8+ T cell phenotype and reduced chemokine secretion in recent-onset type 1 diabetic children. *Clin Exp Immunol*. 2008;153:360-8.
- Shieh SJ, Varkey P, Chen PY, Chang SY, Huang LL. Counting CD4(+) and CD8(+) T cells in the spleen: a novel in vivo method for assessing biomaterial immunotoxicity. *Regen Biomater*. 2014;1:11-6.
- Li C, Gao Q, Jiang H, Liu C, Du Y, Li L. Changes of macrophage and CD4+ T cell in inflammatory response in type 1 diabetic mice. *Sci Rep*. 2022;12:14929.
- Jafarzadeh A, Nemati M. Therapeutic potentials of ginger for treatment of Multiple sclerosis: A review with emphasis on its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-oxidative properties. *J Neuroimmunol*. 2018;324:54-75.



Pediatric Amblyopia Hastalarımızın Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri

Clinical Characteristics and Risk Factors of Patients with Pediatric Amblyopia

Ali Asgar YETKİN, Abdurrahman BİLEN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ambliyopi, yaşamın erken evrelerinde görme gelişimi sırasında bir veya iki gözde görme keskinliğinde azalma ile karakterize yaygın bir hastalıktır. Erken teşhis ile tedavide tatmin edici sonuçlar alınabilir. Ambliyopinin risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın erken tanı konulmasını sağlayacak ve dolayısıyla oluşabilecek görme kayıplarını önleyecektir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2016 ile Eylül 2022 tarihleri arasında ambliyopi tanısı konulan 3-15 yaş arası toplam 341 çocuk hasta dahil edildi. Tüm hastaların takip dosyalarından tüm görme muayeneleri ve hastaların doğum, annenin obstetrik öyküsü, aile öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, kronik sistemik hastalık öyküsü ve oküler cerrahi öyküsü hakkındaki dosya bilgileri incelendi.

Bulgular: Bu çalışmamıza hastaların 171'i kadın ve 170'i erkek olmak üzere toplam 341 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaş aralığı ise $7,81 \pm 3,6$ idi. Ambliyopi türlerine göre; 341 hastadan 188 kişide refraktif ambliyopi (%55,1), 93 strabismik+refraktif ambliyopi (yaklaşık %27,3), 55 kişide strabismik ambliyopi (%16,1) ve 5 (%1,5) kişide ise deprivasyon ambliyopisi tespit edildi. Bizim çalışmada ambliyopinin en sık 3-6 yaş (%36,5) ve 7-10 yaş (%44,2) aralığında olduğu tespit edildi. Şaşıllığın bulunduğu ambliyopi türlerinde aile öyküsünün, refraktif ambliyopi türüne kıyasla daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Ambliyopinin bilenen oküler risk faktörleri haricindeki, non-oküler risk faktörlerinin belirlenmesi yüksek riskli çocukların erkenden tedavi edilmesini ve önlenabilir görme kayıplarının önüne geçilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ambliyopi, risk faktörleri, kırma kusurları, şaşıllık, çocukluk

ABSTRACT

Aim: Amblyopia is a common disease characterized by reduced visual acuity in one or both eyes during visual development in early stages of life. Satisfactory outcomes can be achieved with early diagnosis.

Materials and Methods: The study included a total of 341 pediatric patients aged three to 15 years, who presented to our clinic between February 2016 and September 2022 and were diagnosed with amblyopia. Using the follow-up files of all the patients, visual examination findings and data on birth, maternal obstetric history, family history, neurological disease history, chronic systemic disease history, and ocular surgery history were reviewed.

Results: A total of 341 patients, including 171 female and 170 male, were enrolled in the study. The mean age of the patients was 7.81 ± 3.6 years. According to the type of amblyopia, refractive amblyopia was detected in 188 of the 341 patients (55.1%), strabismic+refractive amblyopia in 93 (approximately 27.3%), strabismic amblyopia in 55 (16.1%), and deprivation amblyopia in five (1.5%) patients. It was determined that amblyopia was most common in the age ranges of 3-6 (36.5%) and 7-10 (44.2%) years. Family history was found at a significantly higher rate in the amblyopia types presenting with strabismus compared to the refractive amblyopia type.

Conclusion: The determination of non-ocular risk factors other than the known ocular risk factors of amblyopia will allow for the early treatment of high-risk children and prevent preventable vision loss.

Keywords: Amblyopia, risk factors, refractive errors, strabismus, childhood

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Asgar YETKİN, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Tel.: +90 505 234 18 42 **E-posta:** aliasgaryetkin@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4825-0004

Geliş tarihi/Received: 06.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.01.2023

GİRİŞ

Ambliyopi (göz tembelliği), görme yolunda gözle görülür bir anormallik olmaksızın, bazen çift gözde veya sıklıkla tek gözde oluşabilen görme keskinliği azalması olarak tanımlanabilir^{1,2}.

Dünyada çeşitli toplum ve yaş gruplarında yapılan çalışmalarda ambliyopi prevalansı %1 ile %5 arasında iken ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ambliyopi prevalansı %0,6 ile 3,5 arasında olduğu bildirilmiştir³⁻⁶.

Ambliyopi, yaşamın erken dönemlerinde görsel gelişimdeki bozukluklardan kaynaklanır ve görme bozukluğunun altında yatan nedene göre sınıflandırılır.

Ambliyopi tiplerinin büyük çoğunluğunu refraktif ambliyopi, stabismik+refraktif ambliyopi ve strabismik ambliyopi oluşturur. Ayrıca katarakt, kornea opasitesi pitoz gibi görmeyi engelleyen patolojiler neden olduğu deprivasyon ambliyopisi de diğer görülen nadir ambliyopi sebebidir⁷⁻⁹.

Ambliyopi ile ilgili perinatal, demografik ve sosyo-ekonomik risklere değerlendirmek için yapılan çalışmalarda prematürite, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, sezaryan doğum ve ailesel yatkınlık gibi faktörler oküler olmayan faktörler olarak tanımlanmış ve ilişkilendirilmiştir^{10,11}.

Ambliyopi riskli doğumdan itibaren başlayıp görsel gelişim tamamlandığı döneme kadar azalarak devam etmektedir¹². Ambliyopinin, kişilerin yaşam kalitelerini ve mesleki seçimlerini olumsuz etkilemesi ve ambliyopisi olan kişilerde diğer gözde görme kaybı riskinin artması gibi birçok negatif etkileri mevcuttur¹³. Ambliyopinin tedavisinde yama, atropin göz damlaları ve ambliyopik olmayan gözün optik olarak cezalandırılması gibi tedaviler seçenekleri yer almaktadır. Yedi yaşından küçük çocuklar tedaviden en fazla fayda gören yaş grubu olmalarına rağmen, 15 yaşına kadar ambliyopik çocuklarda görme keskinliğinin iyileştirilebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Ancak yaş ilerledikçe tedavinin başarı oranı düşmektedir¹⁴⁻¹⁶.

Ambliyopi özellikle erken yaşta tespit edildiğinde tedaviye yüksek oranda cevap veren bir hastalıktır. Bu nedenle ambliyopi gelişimine etki edebilecek risk faktörlerin belirlenmesi tedavi başarısının artmasında önemli katkı sağlayacaktır. Bu çalışmamızda, kliniğimizde ambliyopi tanısı konularak takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve ambliyopiye etki edebilecek risk faktörlerinin (aile öyküsü, başlangıç yaşı, sezaryan doğum, prematürite gibi) arasındaki ilişkileri tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak planlandı ve Adıyaman Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (tarih: 15.11.2022, karar no: 2022/8-1). Bu çalışma retrospektif olarak

tasarlandığından, hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır.

Bu çalışmaya Şubat 2016 ile Eylül 2022 tarihleri arasında ambliyopi tanısı konulan 3-15 yaş arası 341 çocuk hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların takip dosyalarından çocuğun doğumu, annenin obstetrik öyküsü, aile öyküsü, nörolojik hastalık öyküsü, kronik sistemik hastalık öyküsü ve oküler cerrahi öyküsü hakkındaki dosya bilgileri kaydedildi.

Tüm hastaların kırma kusuru, görme keskinliği, ön segment muayenesi ve dilate fundus muayenelerini içeren detaylı oftalmolojik muayene bulgularını içeren dosya bilgileri kaydedildi. Ayrıca hastaların şaşılık muayenelerinde yapılan 9 kardinal bakış, primer pozisyonda ve diğer bakış pozisyonlarında kayma varlığı ve derecesinin ölçümü bakış yönlerinde kısıtlılık ve zayıflığı ilgili muayene bulguları kaydedildi. Hastaların örtme test, prizma test, Krinsky test, baş pozisyonu ölçümleri ilgili dosya bilgileri kaydedildi. Şaşılık hastaları tropyanın yönüne göre ezotropik, ekzotropik ve vertikal olarak sınıflandırıldı.

Görme keskinliği muayenesi hem düzeltmesiz hem de düzeltmeli olarak 3-5 yaş arası çocuklar için Lea sembolleri, okul öncesi ve okuma yazma bilmeyen çocuklar için "E" çizelgesi ve okul çağındaki çocuklarda ise Snellen eşeli kullanılarak yapıldı.

Kırma kusurunu ölçmek için; tüm hastalara, %1'lik siklopentolat 5 dakika arayla 3 kere damlatılıp 45 dakika sonra mümkün olduğunda masaya monte Topcon Autorefractor KR-800 (ABD) veya elde tutulan Pediatric Autorefractor plusoptiX A09 (Almanya) ölçüm yapıldı. Bu işlemler yapılamayan hastalarda ise Keeler Professional retinoskopi (ABD) kullanılarak ölçüm yapıldı.

Ambliyopi tanımı olarak göz yapısı veya görme yolu patolojisi olmaksızın; tek taraflı ambliyopi; anizometri; [1 diyoptri (D) hipermetropi, $\geq 1,50$ D astigmatizma ve ≥ 3 D miyopi], şaşılık, şaşılık ameliyatı olması ve görme eksenini engelleyen durumlar (pitoz, konjenital katarakt gibi). Bu faktörlerin en az biri ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 0,63'ten düşük (Snellen 20/32) veya EİDGK'de gözler arasında iki satırlık fark olarak tanımlandı.

Bilateral ambliyopi; ≥ 6 D miyopi, hipermetropi ≥ 4 D veya astigmatizma $\geq 2,50$ D ile ortaya çıkan yüksek ametropi veya çift taraflı görme eksenini engelleyen durumlar ise 3-4 yaş için EİDGK 0,5'ten düşük (Snellen 20/32), 4 yaşından büyükler için ise 0,4'ten düşük (Snellen 20/32) olarak tanımlandı^{17,18}.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare

testi ile, sayısal veriler ise bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney testi ile analiz edilmiştir. 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmamızda hastaların 171'i kadın ve 170'i erkek olmak üzere toplam 341 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş aralığı ise $7,81 \pm 3,6$ idi. Ambliyopi türlerine göre tespit edilen cinsiyet dağılımı ise; refraktif ambliyopi olan hastalarda 93 kadın ve 95 erkek, strabismik+refraktif ambliyopi hastalarında 47 kadın ve 46 erkek, strabismik ambliyopi olan hastalarda 28 kadın ve 27 erkek, deprivasyon ambliyopisi olan hastalarda ise 3 kadın ve 2 erkek idi. Ambliyopi türleri arasında cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,940$). Şaşılık türüne göre ortalama yaş aralığı ise, refraktif ambliyopi hastalarında $7,39 \pm 2,8$, strabismik+refraktif ambliyopi hastalarında $6,94 \pm 4,3$ strabismik ambliyopi hastalarında $6,94 \pm 3,8$ ve deprivasyon ambliyopisi olanlarda ise $4,00 \pm 1,0$ idi.

Ambliyopi türlerine göre; 341 hastadan 188 kişide refraktif ambliyopi (%55,1), 93 kişide strabismik+refraktif ambliyopi (yaklaşık %27,3), 55 kişide strabismik ambliyopi (%16,1) ve 5 (%1,5) kişide ise deprivasyon ambliyopisi tespit edildi. Ayrıca hastaların 264'ünde tek taraflı ambliyopi (%77,4) ve 77'sinde çift taraflı ambliyopi (%22,69) tespit edildi. Hastaların ambliyopi türlerine ve yaş aralığına (3-6, 7-10, 11-14, 15-18) göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların ortalama EİDGK'i ortalamaları: refraktif ambliyopide $0,62 \pm 0,44$ - $0,61 \pm 0,43$, strabismik+refraktif ambliyopide $0,66 \pm 0,27$ - $0,67 \pm 0,28$ strabismik ambliyopide $0,61 \pm 0,29$ - $0,61 \pm 0,30$ ve deprivasyon ambliyopisinde ise $0,64 \pm 0,33$ - $0,61 \pm 0,34$ olarak tespit edildi (sağ, sol).

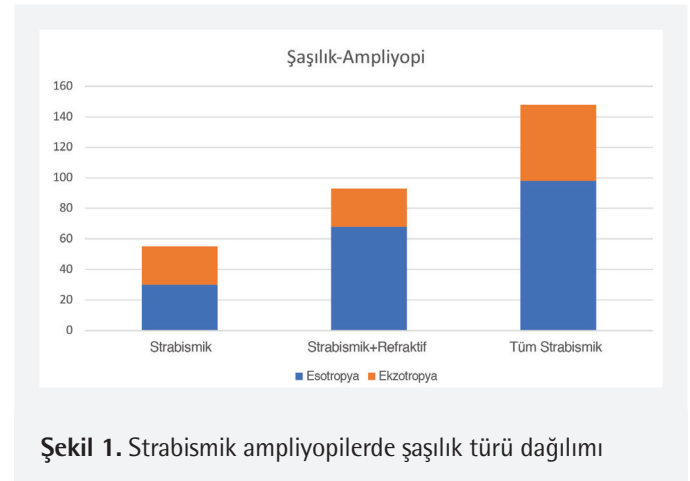
Hastalarda görülen refraksiyon kusurlarının ambliyopi türlerine göre ilişkisinde ise refraktif ambliyopide ortalama sferik değerleri $(1,76 \pm 3,6)$ - $(1,92 \pm 3,6)$, silindirik değerleri $(-0,85 \pm 1,7)$ - $(-0,92 \pm 1,3)$ strabismik+refraktif ambliyopide ortalama sferik değerleri $(1,34 \pm 2,4)$ - $(1,129 \pm 2,8)$, silindirik değerleri $(-0,49 \pm 1,5)$ - $(-0,55 \pm 1,4)$, strabismik ambliyopide ortalama sferik değerleri $(0,31 \pm 0,95)$ - $(0,28 \pm 0,90)$, silindirik

değerleri $(-0,45 \pm 0,40)$ - $(-0,50 \pm 0,42)$ ve deprivasyon ambliyopisinde ise ortalama sferik değerleri $(1,40 \pm 1,3)$ - $(1,35 \pm 1,3)$, silindirik değerleri $(-0,25 \pm 0,3)$ - $(-0,20 \pm 0,2)$ idi (sağ, sol). Ambliyopi türlerinde refraksiyon kusurları dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Anizometri değerleri; tek taraflı ambliyopide ortalama sferik $(1,65 \pm 2,2)$, ortalama silindirik $(-0,95 \pm 0,92)$, çift taraflı ambliyopi görülenlerde ise ortalama sferik $(0,18 \pm 0,60)$, silindirik ortalama $(-0,15 \pm 0,24)$ olarak tespit edildi. Tek taraflı ve çift taraflı ambliyopide anizometri değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Strabismik+refraktif ambliyopi 93 hastanın 68'inde esotropya (%73), 25'inde ekzotropya (%27), strabismik ambliyopi 55 hastanın 30'unda esotropya (%54,5), 25'inde ekzotropya (%45,5) olduğunu saptadık. Şaşılığın etki ettiği toplam 148 ambliyopi hastasının 98'inde esotropya (%66,2), 50'sinde ekzotropya (%33,8) tespit ettik. Esotropyanın ekzotropyaya oranla daha ambliyopi yapma olasılığının yüksek olduğunu tespit ettik ($p=0,015$). Şaşılığın etki ettiği ambliyopi hastalarının dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Deprivasyon ambliyopi bulunan 5 hastamızın 4'ünde pitoz ve 1'inde katarakt mevcuttu. Hastaların birincil derece ailesinde ambliyopi olma durumu; 188 refraktif hastanın 10'ünde (%5,3), 93 strabismik+refraktif hastanın 9'unda (%9,7), 55 strabismik hastanın 9'unda (%16,3) olmak üzere 341 hastanın



Şekil 1. Strabismik ambliyopilerde şaşılık türü dağılımı

Tablo 1. Ambliyopi türleri ve yaş dağılımı

	Refraktif	Strabismik+refraktif	Strabismik	Deprivasyon
	Tek taraflı-çift taraflı	Tek taraflı-çift taraflı		
Yaş				
3-6	55 (%16,1) 26 (%7,6)	20 (%5,9) 12 (%3,5)	7 (%2)	5 (%1,4)
7-10	67 (%19,7) 20 (%5,9)	34 (%9,9) 8 (%2,4)	21 (%6,3)	-
11-14	20 (%5,9) 8 (%2,4)	8 (%2,4) 4 (%1,2)	18 (%5,2)	-
15-18	2 (%0,6) -	7 (%2) -	9 (%2,6)	
Toplam	134 (%39,3) 54 (%15,9)	69 (%20,2) 24 (%7,1)	55 (%16,1)	5 (%1,4)

28'inde (%8,2) tespit edildi. Aile öyküsü şaşılığın bulunduğu ambliyopi türlerinde, refraktif ambliyopi türüne kıyasla daha fazladır ($p=0,024$).

Erken doğum öyküsü, 18 refraktif hastasında, 16 strabismik+refraktif hastasında, 6 strabismik hastasında ve 1 deprivasyonan hastada, yenidoğan bakım ünitesinde kalma öyküsü; 18 refraktif hastasında, 14 strabismik+refraktif hastasında, 5 strabismik hastasında ve 1 deprivasyonan hastada, sezaryan doğum öyküsü; 45 refraktif hastasında, 27 strabismik+refraktif hastasında, 21 strabismik hastasında ve 2 deprivasyonan hastada, epilepsi görülme durumu; 10 refraktif hastasında, 9 strabismik+refraktif hastasında, 5 strabismik hastasında vardı. Yukarıda tespit edilen oküler olmayan risk faktörlerinin ambliyopi ile ilişkili dağılımı aşağıda Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Ambliyopi en sık 3-4 yaş grubunda görülmesine rağmen okul çağı çocuklarında da yüksek oranda görüldüğü yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹. Hu ve ark.²² yaptıkları metaanaliz çalışmalarında ambliyopi prevalansının erkek ve kız çocuklar arasında değiştiğini, ancak coğrafi yaşına, örneklem büyüklüğüne ve ekonomik durumuna göre değişmediğini bildirmişlerdir. Li ve ark.¹⁸ ise çocuklar üzerine yaptıkları ambliyopi prevalans çalışmasında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmada ambliyopinin en sık 3-6 yaş (%36,5) ve 7-10 yaş (%44,2) aralığında olduğunu tespit ettik. Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda ambliyopinin göz ile ilgili risk faktörleri olarak çoğunlukla kırma kusuru, şaşılık, kırma kusuru ile

Tablo 2. Ambliyopi türlerinde refraksiyon kusurları dağılımı

	Refraktif	Strabismik+refraktif	Strabismik	Deprivasyon
Sferik	Tek taraflı/çift taraflı (134) / (54)	Tek taraflı/çift taraflı (70) / (23)	55	5
≤1,00	13 (%9,7) 3 (%5,6)	8 (%11,4) 1 (%4,3)	10 (%18,2)	1 (%20)
>1,00 ile <+4,00	21 (%15,6) 7 (%13)	11 (%15,9) 1 (%4,3)	19 (%34,6)	2 (%40)
≥4,00 ile <6,00	31 (%23,1) 13 (%13,0)	16 (%22,8) 6 (%26,3)	2 (%3,6)	-
≥6,00	36 (%26,8) 15 (%27,8)	16 (%22,8) 7 (%30,5)	-	-
≤-1,00	9 (%6,7) 1 (%1,8)	4 (%5,7) 1 (%4,3)	12 (%21,8)	2 (%40)
>-1,00 ile <-400	10 (%7,6) 1 (%1,8)	5 (%7,1) 1 (%4,3)	10 (%18,2)	-
≥-4,00 ile <-6,00	8 (%6,0) 7 (%13,0)	5 (%7,1) 2 (%8,6)	2 (%3,6)	-
≥-6,00	6 (%4,5) 7 (%13,0)	5 (%7,1) 4 (%17,4)	-	-
Astigmatizma				
<1,50	44 (%32,8) 10 (%18,5)	24 (%34,3) 6 (%26,3)	36 (%65,5)	4 (%80)
≥1,50 ile <2,50	56 (%41,8) 15 (%27,8)	26 (%37,1) 7 (%30,4)	14 (%25,4)	1 (%20)
≥2,50	34 (%25,4) 29 (%53,7)	20 (%28,6) 10 (%43,4)	5 (%9,1)	-

Tablo 3. Tek taraflı ve çift taraflı ambliyopide anizometropi dağılımı

	Tek taraflı (264)		Çift taraflı (77)	
Anizometropi	Sferik	Silindirik	Sferik	Silindirik
<1,00	66 (%25,0)	86 (%32,6)	44 (%57,2)	51 (%66,2)
1,00 ile <1,50	80 (%30,3)	100 (%37,9)	28 (%36,3)	22 (%28,6)
≥1,50	118 (%44,7)	78 (%29,5)	5 (%6,5)	4 (%5,2)

Tablo 4. Okular olamayan risk faktörlerinin ambliyopi ile ilişki dağılımı

	Refraktif	Strabismik+Refraktif	Strabismik	Deprivasyon	Toplam
Aile öyküsü	10/188 (%5,3)	9/93 (%9,7)	9/55 (%16,3)	-	8/341 (%8,2)
Erken doğum	18/188 (%9,6)	16/93 (%17,2)	6/55 (%10,9)	1/5 (%20)	41/341 (%12)
Yenidoğan bakım ünitesi	18/188 (%9,6)	14/93 (%15)	5/55 (%9)	1/5 (%20)	38/341 (%11,1)
Sezaryan	45/188 (%24)	27/93 (%29)	21/55 (%38,1)	2/5 (%40)	95/341 (%27,8)
Epilepsi	10/188 (%5,3)	9/93 (%9,7)	5/55 (%9)	-	24/341 (%7)

şaşıllığın beraber bulunduğu durumlar ve daha az oranda ise görmeyi etkileyen (pitoz, konjenital katarakt, korneal opasite gibi) durumlar gösterilmiştir^{23,24}. Kıрма kusuru ile ambliyopi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ambliyopi saptanan hastaların yaklaşık %50-70'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Pascual ve ark.²⁵ 3.869 çocuğu inceledikleri çalışmada 296 çocukta (%7,7) tek taraflı ambliyopi ve 144 çocukta (%3,7) iki taraflı ambliyopi bulmuşlardır. Tek taraflı ambliyopisi olan çocukların 2.0 D veya daha fazla hipermetropi, 1.0 D veya daha fazla astigmat veya 0.5 D ile 1.0 D veya daha fazla anizometropi varlığı mevcut olduğunu ve çift taraflı ambliyopi olanlarda ise bilateral 3.0 D veya daha fazla hipermetropi veya 1.0 D veya daha fazla astigmatizm olduğunu tespit etmişlerdir²⁵. Pai ve ark.²⁶ yaptıkları çalışmalarında hem hipermetropi (hastaların %66,7'si) hem astigmatizma (%48,1) saptamışlar ve anizometropili veya izometropik için majör ambliyojenik risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Margines ve ark.²⁷ ambliyopi tespit ettikleri 780 çocuk hastanın 568'inin tek taraflı, 212'sinin çift taraflı olduğunu ve tek taraflı ambliyopi hastalarının %75'inde hipermetropi, %15'inde miyopi ve %92'sinde astigmatizma bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada tüm hastaların %59'unda 1 D ve üzeri hipermetropi %64'ünde 1 D ve üzeri astigmatizma tespit ettik. Tek taraflı ambliyopi görülen 264 (%77,4) hastanın yaklaşık %35'inde 4 D ve üzeri hipermetropi %60'ında 1.5 D ve üzeri astigmatizma, %10'unda 4 D ve üzeri miyopi ve 1 D üzeri anizometropi (%74'ünde sferik, %68'inde silindirik) olarak bulduk. Çift taraflı ambliyopi görülen 77 (%22,69) hastanın yaklaşık %59'unda 4 D ve üzeri hipermetropi %62'sinde 1.5 D ve üzeri astigmatizma %25'inde 4 D ve üzeri miyopi ve 1.5 D üzeri anizometropi (%41'inde sferik, %43'ünde silindirik) olarak bulduk ve bizim elde ettiğimiz bulguların yapılan çalışmalarla uyumlu olduğunu gördük.

Ambliyopinin şaşılık ile ilişkili yapılan çalışmalarda şaşılığın ambliyopi için bir risk faktörü olduğu ve strabismik ambliyopinin çeşitli toplum ve yaş örneklerine göre %10 ile 40 arasında, strabismik+refraktif ambliopi türünde ise bu oranın yaklaşık %20-25 olduğu ve esotropyanın ekzotropyadan daha fazla ambliyopi yapma riski olduğu ortaya konulmuştur^{7,11,28}. Malik ve ark.²⁹ yaptıkları çalışmada şaşılığın neden olduğu 150 ambliyopi hastasının %67,3'ünün esotropya, %32,6'sının ekzotropya hastası olduğunu tespit etmişlerdir. Ryu and Lambert³⁰ yaptıkları çalışmada tespit ettikleri strabismik, strabismik+refraktif ve strabismik ambliyopi tipleri olan 295 hastanın %71'inde esotropya ve %21'inde ekzotropya tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ambliyopi hastalarının %16,1'inin strabismik ve %27,3'ünün ise strabismik+refraktif olduğunu bulduk. Şaşılığın etki ettiği ambliyopi hastalarının %66,2'si esotropya, %33,8'i ekzotropya olup esotropyanın ekzotropyaya kıyasla daha fazla ambliyopi yapma riski olduğunu tespit ettik.

Deprivasyon ambliyopisi ambliyopi içerisinde nadir görülen (<%3) görme ekseninin tamamen veya kısmen tıkanması sonucu ortaya çıkan ve sebepleri arasında konjenital katarakt, pitozis, vitre hemorajisi, kornea opaklığı gibi durumlar yer almaktadır. Çalışmamızda 5 hastada (4 hastada pitoz ve 1 hastada katarakt) (%1,5) deprivasyon ambliyopisi mevcuttu³¹⁻³³.

Yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle birinci derece akrabalarda ambliyopi öyküsünün ambliyopi gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir. Aile öyküsünün ambliyopi gelişmesi için bir faktörü olduğu bildirilmiştir^{10,34}. Mocanu ve Horhat¹⁰ çalışmalarında ambliyopi hastaların %6 aile öyküsü olduğunu bulmuşlardır. Çakır ve ark.³⁵ ise takip ettikleri ambliyopi hastalarının %5,3'ünde aile öyküsü bulmuşlardır. Guimaraes ve ark.³⁶ şaşılık ile ilişkili ambliyopinin refraktif ambliyopi türüne göre daha fazla aile ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Yaptığımız çalışmada aile öyküsü bulunanların oranı; refraktif ambliyopi türünde %5,3, strabismik+refraktif ampilopide %9,7 ve strabismik ambliyopide %16,3 idi. Şaşılık ile ilişkili ambliyopi türlerinde aile öyküsü pozitif olma durumunun daha yüksek olduğunu saptadık.

Ambliyopi gelişimi üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelik ve doğumla ilgili risk faktörlerinden, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, sezeryan doğum, yenidoğan bakım ünitesinde kalma, ambliyopi riskini artırdığı gösterilmiştir³⁶⁻³⁸. Bizim çalışmamızda erken doğum öyküsü olan hasta sayısını 41 (%12), yenidoğan bakım ünitesinde yatış öyküsü olan hasta sayısını 38 (%11,1) ve sezeryan doğum oranını 95 (%27,8) olarak saptadık.

Çakır ve ark.³⁵ 327 ambliyopi hastasıyla yaptıkları çalışmada ambliyopisi olan hastalarda febril nöbet öyküsü olanların oranını %9,7 bulduklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 34 (%7) hastada epilepsi saptadık.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada nispeten düşük sayıda hasta sayısının olması, çalışmanın retrospektif olması ve 3 yaş alt grubun çalışmaya dahil edilmemesi çalışmayı sınırlayan unsurlardır.

SONUÇ

Ambliyopi çocukluk çağında sık görülen tedavilere iyi yanıt veren bir göz hastalığıdır. Ambliyopinin bilenen, kıрма kusuru, şaşılık ve görme aksını etkileyen risk faktörlerine ek olarak pozitif aile öyküsü, gebelik ve doğumla ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi erken tanı açısından çok önemlidir. Bu risk faktörlerinin belirlenmesi yüksek riskli çocuklarda hastalığın erken dönemde tanı konulmasını kolaylaştıracaktır. Böylece yüksek riskli çocukların erkenden tedavi edilmesi ve önlenabilir görme kayıplarının engellenmesi sağlanabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Adıyaman Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (tarih: 15.11.2022, karar no: 2022/8-1).

Hasta Onamı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

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

- Bradfield YS. Identification and treatment of amblyopia. *Am Fam Physician*. 2013;87:348-52.
- Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Prog Retin Eye Res*. 2013;33:67-84.
- Atilla H, Duman R. Clinical Course and Response to Therapy in Different Types of Amblyopia. *Turk J Ophthalmol*. 2013;5:326-34.
- Powell C, Hatt SR. Vision screening for amblyopia in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD005020.
- Taylor V, Bossi M, Greenwood JA, Dahmann-Noor A. Childhood amblyopia: current management and new trends. *Br Med Bull*. 2016;119:75-86.
- Dikova SP, Dragoev SA, Chernodrinska VS. Prevalence of amblyopia in Bulgaria. *Strabismus*. 2018;26:163-7.
- Brandt M, Trukenbrod C, Meigen C, Vogel M, Poulain T, Kiess W, et al. Impaired visual acuity caused by uncorrected refractive errors and amblyopia in a German paediatric cohort. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021;41:42-52.
- Maurer D, McKEE SP. Classification and diversity of amblyopia. *Vis Neurosci*. 2018;35:e012.
- Arnold RW. Amblyopia risk factor prevalence. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50:213-7.
- Mocanu V, Horhat R. Prevalence and Risk Factors of Amblyopia among Refractive Errors in an Eastern European Population. *Medicina (Lkaunas)*. 2018;54:6.
- Chia A, Lin X, Dirani M, Gazzard G, Ramamurthy D, Quah BL, et al. Risk factors for strabismus and amblyopia in young Singapore Chinese children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:138-47.
- Levi DM. Rethinking amblyopia 2020. *Vision Res*. 2020;176:118-29.
- Carlton J, Kaltenthaler E. Amblyopia and quality of life: A systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25:403-13.
- McConaghy JR, McGuirk R. Amblyopia: Detection and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100:745-50.
- Papageorgiou E, Asproudis I, Maconachie G, Tsironi EE, Gottlob I. The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1061-78.
- Von Noorden Gunter K. Amblyopia. in *Binocular vision and ocular motility* (ed. Richard Lampert) 246-97 (Mosby, Inc, 2002).
- Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2008;115:1229-36.
- Li YP, Zhou MW, Forster SH, Chen SY, Qi X, Zhang HM, et al. Prevalence of amblyopia among preschool children in central south China. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:820-5.
- Georgelin D, Jonqua F, Makowiecka K, Wheeler S, Baudouin C, Brémond-Gignac D, et al. Prevalence of visual impairment in school-age children: Data analysis from PlanVue® pilot project. *J Fr Ophthalmol*. 2021;44:358-66.
- Chen X, Fu Z, Yu J, Ding H, Bai J, Chen J, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in Eastern China: results from screening of preschool children aged 36-72 months. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:515-9.
- Ezhilvathani N, Suruthi P, Jeiganesh M. Profile of refractive errors and amblyopia in 5-15 yrs of school going children at a Union territory tertiary health centre. *Int J Res Med Sci*. 2019;7:1929-33.
- Hu B, Liu Z, Zhao J, Zeng L, Hao G, Shui D, et al. The Global Prevalence of Amblyopia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:819998.
- Tegegne MM, Assem AS, Merie YA. Prevalence and associated factors of amblyopia among school age children at bahir dar city, northwest ethiopia: A community-based cross-sectional study. *Clin Optom (Auckl)*. 2021;13:143-53.
- Koo EB, Gilbert AL, VanderVeen DK. Treatment of Amblyopia and Amblyopia Risk Factors Based on Current Evidence. *Semin Ophthalmol*. 2017;32:1-7.
- Pascual M, Huang J, Maguire MG, Kulp MT, Quinn GE, Ciner E, et al. Risk factors for amblyopia in the vision in preschoolers study. *Ophthalmology*. 2014;121:622-9.
- Pai AS, Rose KA, Leone JF, Sharbini S, Burlutsky G, Varma R, et al. Amblyopia prevalence and risk factors in Australian preschool children. *Ophthalmology*. 2012;119:138-44.
- Margines JB, Huang C, Young A, Mehravaran S, Yu F, Mondino BJ, et al. Refractive Errors and Amblyopia Among Children Screened by the UCLA Preschool Vision Program in Los Angeles County. *Am J Ophthalmol*. 2020;210:78-85.
- Hunter D, Cotter S. Early diagnosis of amblyopia. *Vis Neurosci*. 2018;35:013.
- Malik N, Masud H, Basit I, Noor P. Frequency of refractive error and amblyopia in strabismus in pediatric age group. *Pak Armed Forces Med J*. 2021;71:405-8.
- Ryu WY, Lambert SR. Incidence of Strabismus and Amblyopia Among Children Initially Diagnosed With Pseudostrabismus Using the Optum Data Set. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:98-104.
- Antonio-Santos A, Vedula SS, Hatt SR, Powell C. Occlusion for stimulus deprivation amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD005136.
- Rasul A, Kessel L. Prevalence of anterior polar cataracts in children and risk factors for amblyopia. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:486-90.
- Wang Y, Xu Y, Liu X, Lou L, Ye J. Amblyopia, Strabismus and Refractive Errors in Congenital Ptosis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:8320.
- Williams C, Northstone K, Howard M, Harvey I, Harrad RA, Sparrow JM. Prevalence and risk factors for common vision problems in children: Data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:959-64.
- Çakır B, Aksoy NÖ, Bursalı Ö, Özmen S. Non-ocular risk factors in Turkish children with strabismus and amblyopia. *Turk J Pediatr*. 2022;64:341-9.
- Guimaraes S, Vieira M, Queirós T, Soares A, Costa P, Silva E. New pediatric risk factors for amblyopia: strabismic versus refractive. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28:229-33.
- Lingham G, Mackey DA, Sanfilippo PG, Mountain J, Hewitt AW, Newnham JP, et al. Influence of prenatal environment and birth parameters on amblyopia, strabismus, and anisometropia. *J AAPOS*. 2020;24:74.
- Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors Associated with Childhood Strabismus. Findings from a Population-Based Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1146-53.



Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Kişilerde CPAP'ın Hemosit Profili, C-reaktif Protein ve Fibrinojen Düzeyleri Üzerine Etkisi

Effect of CPAP on Hemocyte Profile C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in People with Obstructive Sleep Apnea

Dr. Meltem YILMAZ¹, Dr. Levent Cem MUTLU²

¹Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan apne ve hipopne atakları ile karakterize yaygın bir uyku bozukluğudur. Tekrarlayan hipoksemik ve hiperkapnik olaylar, OUAS hastalarında artmış proenflamatuvar sitokin üretimine, endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese, metabolik düzensizliğe ve insülin direncine yol açabilir. Daha önceki çalışmalarda OUAS'lı hastalarda bazı hemogram değerlerinde artış olmuş ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi ile bu artmış değerlerde azalma gözlenmiştir. CPAP, OUAS'ı tedavi etmek ve hastaların semptomlarını hafifletmek için en etkili yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, OUAS olan kişilerde üç aylık CPAP tedavisinin hemosit profiline etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Klinik değerlendirme, önceki tam polisomnografi raporları ve CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan profili (lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen dahil olmak üzere) verileri katılımcıların elektronik tıbbi kayıtlarından toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmayı tamamlayan tüm hastalar CPAP uyumluydu ($5,53 \pm 0,39$ h/gece). Üç aylık CPAP tedavisinden sonra, ortalama lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen seviyeleri başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde azaldı.

Sonuç: Çalışmamız üç aylık CPAP tedavisinden sonra hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen değerlerinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, CPAP, hemosit profili, CRP, fibrinojen

ABSTRACT

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common sleep disorder characterized by repeated episodes of apnea and hypopnea during sleep. The repetitive hypoxemic and hypercapnic events can lead to increased proinflammatory cytokine production, endothelial dysfunction, oxidative stress, metabolic dysregulation, and insulin resistance in OSAS patients. In previous studies, some of the hemogram values increased in patients with OSAS and a decrease in these increased values was observed with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. CPAP is the most effective method for treating OSAS and alleviating the patients' symptoms. The aim of this study was to assess the effect of three-month CPAP therapy on hemocyte profile in people with OSAS.

Materials and Methods: Forty patients were included in the study. Data including clinical assessment, full previous polysomnography reports, and baseline and after CPAP therapy, complete blood profile (leukocytes, neutrophils, lymphocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, MPV, PDW, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen) of the participants were collected from the electronic medical record.

Results: All patients who completed the study were CPAP compliant (5.53 ± 0.39 h/night). After three months of CPAP treatment, the mean levels of leukocytes, lymphocytes, hemoglobin, hematocrit, MPV, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen were significantly decreased compared to baseline values.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Meltem YILMAZ, Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel.: +90 545 434 35 89 E-posta: drmeltemyilmaz59@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0314-4774

Geliş tarihi/Received: 13.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.01.2023

Conclusion: Our study showed significant decrease in hemoglobin, hematocrit, leukocyte, lymphocyte, MPV, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen after three-month CPAP therapy.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, CPAP, hemocyte profile, CRP, fibrinogen

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), noktürnal hipoksi, gündüz uyku hali ve yorgunluk ile sonuçlanan, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan parsiyel veya total kolaps epizotları ile karakterizedir¹. Hem kadın hem de erkek yetişkinlerin %4'ünün OUAS'dan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir². Aralıklı hipoksi, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olarak oksidatif strese ve sistemik enflamasyona yol açar.

OUAS düşük dereceli enflamatuvar bir hastalıktır. Önceki çalışmalarda, OUAS hastalarında IL-6, IL-1, C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü-alfa dahil olmak üzere yüksek enflamatuvar sitokinler gözlemlenmiştir^{3,4}. Son araştırmalar, hem WBC hem de NLR'nin enflamasyonun iyi göstergeleri olduğunu göstermektedir⁵⁻⁸. Bazı çalışmalar OUAS'lı hastalarda trombositin aktive olduğunu ve kümelenildiğini bildirmiştir ki bu da enflamasyonla da ilgilidir^{9,10}. MPV ve PDW'nin her ikisi de trombosit aktivitesinin yararlı belirteçleridir. Son zamanlarda, çalışmalar PLR'yi yeni bir enflamatuvar belirteç olarak tanımlamaktadır^{7,8}. Son yıllarda birçok çalışma, OUAS'lı hastalarda lökosit alt kümeleri, kırmızı kan hücresi indeksleri, trombosit indeksleri, N/L oranı ve/veya P/L oranı üzerine odaklanmıştır¹¹⁻¹⁵.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), orta ila şiddetli OUAS'lı olan hastalar için en uygun tedavi olmaya devam etmektedir. Birçok çalışma, CPAP tedavisinin oksidatif stres ve enflamasyonun çok çeşitli biyobelirteçleri üzerindeki etkisini analiz etmiştir¹⁶⁻²⁰.

Bu nedenle, obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde CPAP tedavisinin hemosit profili üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Mayıs 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında uyku laboratuvarımıza başvuran, daha önce OUAS tanısı almış ve üç ay CPAP tedavisi almış katılımcılar üzerinde tek merkezli, kesitsel bir çalışma gerçekleştirdik. Elektronik tıbbi kayıtlardan yaş, vücut kitle indeksi ve tıbbi öykü gibi demografik özellikler toplandı.

Dışlama Kriterleri

Tanı konmuş otoimmün hastalıkları, son bir ayda akut solunum yolu enfeksiyonu, karaciğer veya böbrek hastalığı, malign tümör,

kronik alkolizm, hipertiroidizm veya hipotiroidizm, enflamatuvar barsak hastalığı, enflamatuvar bağ dokusu bozuklukları, kalp hastalığı (koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi), serebrovasküler yaralanma, yakın zamanda kan transfüzyonu öyküsü (iki hafta içinde) veya lösemi, anemi ya da miyelodisplastik sendrom gibi hematolojik bozuklukları olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca ilaç kullanan (non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, steroidler, antibiyotikler ve immünoşüpresif ilaçlar dahil) ve 18 yaşından küçük hastalar da dışlandılar.

Çalışma Dizaynı

Klinik değerlendirme, tam önceki polisomnografi raporları ve başlangıç ve CPAP tedavisi sonrası tam kan profili (lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen) katılımcıların elektronik tıbbi kayıtlarından toplandı.

CPAP Uyumu

CPAP uyumu (kullanım saatleri) ve etkililik, CPAP cihazından indirilen CPAP uyumu izleme verileri ile değerlendirildi. CPAP uyumunu, üç aylık çalışma boyunca gecelik ortalama dört saat veya daha fazla süre kullanım olarak tanımladık.

Biyokimyasal Parametreler

Başlangıçta ve CPAP tedavisinden sonra, tüm hastalarda lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen dahil olmak üzere tam kan profili elektronik tıbbi kayıtlardan kaydedildi.

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 2019.160.09.20 numarası ile onaylanmıştır (tarih: 24.09.2019).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) versiyon 18 paket programı ile yapıldı. Tüm değerler ortalama±standart deviasyon olarak hesaplandı. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerini karşılaştırmak için eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. Bildirilen p değerleri 2 kuyrukludur ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. OUAS hastalarının tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Otomatik

titrasyonla oluşturulan ortalama CPAP basıncı $7,8 \pm 2,6$ cmH₂O idi. CPAP tedavisi parametrelerinin öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

CPAP'ın hemosit profili üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir eşleştirilmiş t-testi yapıldı. Süre 1'den [M=40,17, SD=5,16] Süre 2'ye (M=37,5, SD=5,15) kadar hemoglobinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu, t (29)=5,39, p<0,001 (iki kuyruklu). FOST puanlarındaki ortalama düşüş 2,67 idi ve %95 güven aralığı 1,66 ile 3,68 arasında değişiyordu. Eta-kare istatistiği (0,50) büyük bir etki boyutunu gösterdi.

Çalışmayı tamamlayan tüm hastalar CPAP uyumluydu ($5,53 \pm 0,39$ saat/gece). Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen seviyeleri başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde azaldı (Şekil 1 ve 2). Çalışmamız hemoglobin, lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L, P/L, CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düşüş gösterdi.

Tablo 1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

	Ortalama±SD	Aralık
Yaş; yıl	53,79±2,61	39-79
Erkek cinsiyet; n (%)	34 (%85)	
VKİ; kg/m ²	31,55±1,01	24,6-40,6
CPAP öncesi AHI (h ⁻¹)	46,20±5,18	5,8-82,3
CPAP sonrası AHI (h ⁻¹)	3,28±0,96	0,2-16,8
En düşük SpO ₂ , %	76,95±2,13	59-92
CPAP tedavisinin süresi (s/gün)	5,53±0,39	4,1-8
SpO ₂ 90 altında, dakika	37,16±16,01	0-275

VKİ: Vücut kitle indeksi, AHI: Apne-hipopne indeksi, SD: Standart deviasyon, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

TARTIŞMA

Bu çalışma, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen düzeylerinin pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisinden sonra önemli ölçüde azaldığını göstererek, OUAS hastalarına küresel yaklaşımı kolay bir tamamlayıcı araç olarak hematolojik değerlendirmenin önemini pekiştirmektedir. Bu bulgular, bu parametrelerin tedaviye yanıt belirteçleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sürekli hipoksi, eritropoietin kaynaklı eritropoez ekspresyonunda artışa ve sonuç olarak hematolojik parametrelerde artışa neden olur^{21,22}. Solunum olaylarının PAP düzeltilmesi ve bunun sonucunda hipoksi ve enflamasyon, çalışmamızda elde edildiği gibi hemoglobin ve hematokritte bir azalmaya dönüşebilir.

Bazı çalışmalar, OUAS'lı hastalarda trombositin aktive olduğunu ve agregre olduğunu ve bunun da enflamasyonla ilgili olduğunu bildirmiştir. MPV ve PDW'nin her ikisi de trombosit aktivitesinin yararlı belirteçleridir. MPV'yi düşürme eğilimi, PAP'ın hipoksi ve enflamasyonu azaltmasının yanı sıra trombosit agregasyonunu da iyileştirmesiyle açıklanabilir^{9,10}. Sonuçlarımız, üç aylık CPAP tedavisinden sonra MPV'de önemli bir düşüş gösterdi.

Nötrofiller esas olarak mediatörleri salgılayarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisine aracılık ederken, lenfositler enflamasyonu düzenleyerek adaptif bağışıklık tepkisine aracılık ederler^{22,23}. Son çalışmalar, hem NLR hem de PLR'nin enflamasyonun iyi göstergeleri olduğunu göstermektedir⁵⁻⁸. Çalışmamız, üç ay boyunca CPAP tedavisi alan OUAS hastalarının periferik kanında toplam lenfosit sayısı, NLR ve PLR'de önemli bir azalmanın meydana geldiğini gösterdi. Bununla birlikte, nötrofil sayılarında önemli bir azalma olmamıştır.

Tablo 2. On iki haftalık CPAP tedavisinden sonra biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

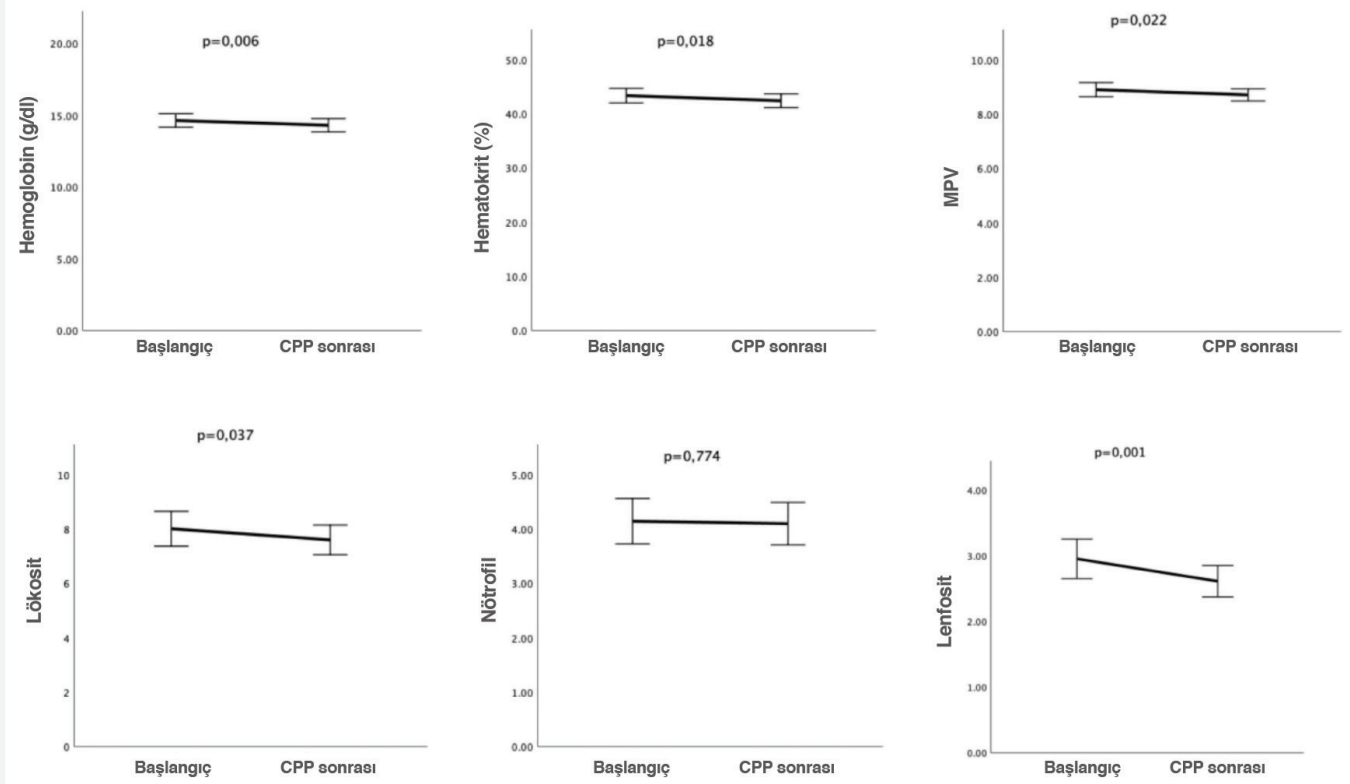
n=40	CPAP öncesi		CPAP sonrası		p
Değişken	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Hemoglobin	14,61±1,46	10,75-16,50	14,27±1,47	9,82-17,61	0,006
Hct	43,33±4,18	32,7-51,8	42,39±3,94	29,6-49,9	0,018
MPV	8,90±0,82	7,8-10,8	8,70±0,70	7,7-10,4	0,022
Plt (10 ⁹ /L)	246,0±49,1	162-294	242,6±49,0	239,1-339	0,219
PDW	15,09±2,08	12,8-20,3	14,85±1,98	12,0-19,3	0,208
Lökosit (10 ⁹ /L)	8,01±2,00	4,4-12,6	7,60±1,70	5,6-10,8	0,037
Nötrofil (10 ⁹ /L)	4,14±1,31	2,2-7,0	4,10±1,22	2,6-6,5	0,774
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2,95±0,94	1,5-5,2	2,61±0,75	1,7-4,4	0,001
N/L	1,52±0,58	0,59-3,28	1,70±0,66	0,69-3,55	0,017
P/L	91,2±31,5	40-190	98,8±32,7	50-190	0,037
Fibrinojen (mg/dL)	342,80±91,86	259-450	310,93±65,21	206-447	0,018
CRP (mg/dL)	3,50±3,33	1-14	2,16±1,71	0,2-5,6	0,007

Dört grup arasındaki farklılıklar, veri dağılımının özelliklerine göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, SD: Standart deviasyon, MPV: Ortalama trombosit hacmi, Hct: Hematokrit, Plt: Trombosit, N/L: Nötrofil/lenfosit oranı, P/L: Trombosit/lenfosit, MCV: Ortalama kırmızı kan hücresi hacmi, RDW: Kırmızı kan hücrelerinin dağılımı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılımının genişliği

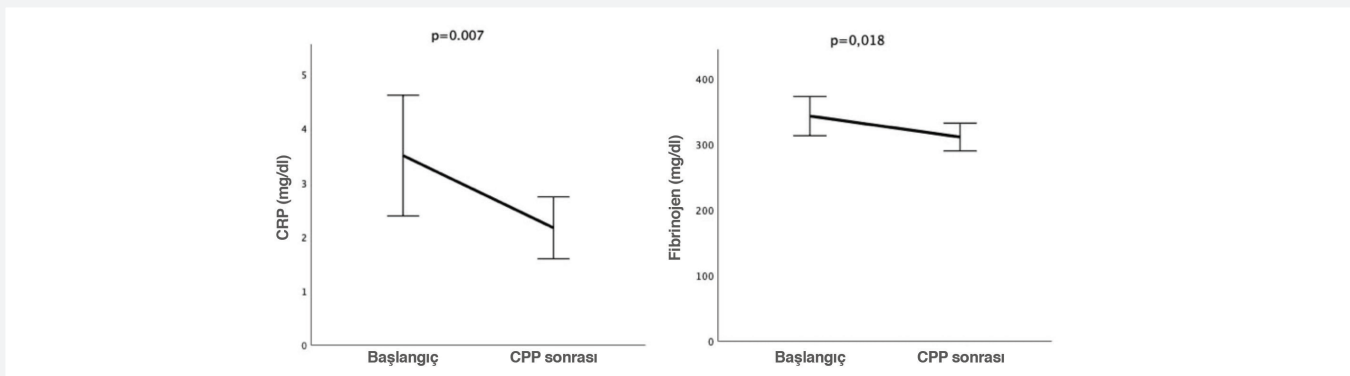
Fibrinojen, enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir ve enflamatuvar sitokinler, fibrinojen biyosentezini modüle ederler²⁴. OUAS hastalarında yapılan önceki çalışmalar, yüksek fibrinojen düzeylerinin obezite ve hipertansiyon ve inme gibi komorbiditelerin varlığı ile ilişkili olduğunu ve CPAP tedavisinden sonra düzeldiğini belirlemiştir²⁵. Ancak, CPAP ile OUAS tedavisine ilişkin yeni bir randomize ve plasebo kontrollü çapraz çalışma, yüksek

plazma fibrinojen seviyeleri üzerinde herhangi bir anlamlı tedavi etkisi belirlememiştir²⁶. OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin fibrinojen seviyeleri üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar arasında tutarsızlıklar vardır. Bunun nedeni bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalığı olan hastaların çalışma dışı bırakılmamış olması olabilir. Sonuçlarımız, üç aylık CPAP tedavisinden sonra fibrinojen seviyelerinde önemli bir düşüş gösterdi.



Şekil 1. Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama hemoglobin, hematokrit, MPV, lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri

MPV: Ortalama trombosit hacmi, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı



Şekil 2. Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama CRP ve fibrinojen seviyeleri

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, CRP: C-reaktif protein

CRP bir akut faz proteinidir ve doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir rol oynar. Enflamasyonun hassas bir belirteci ve gelecekteki kardiyovasküler riskin önemli bir belirteçidir²⁷. Önceki çalışmalar, CPAP'ın OSAS hastalarında sistemik enflamasyonu ve kardiyovasküler riski azaltmadaki olası yararlı rolünü gösteren sonuçlar sunmuşlardır²⁸⁻³¹. Bu çalışma aynı zamanda CPAP tedavisinin uygun kullanımının CRP düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektifti. Ayrıca, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü. Üçüncüsü, NLR ve PLR gibi bazı hematolojik indeksler enflamatuvar belirteçler olarak kabul edilse de, saptama işlemi sırasında karşılaştırma için IL-6 gibi klasik yerleşik enflamatuvar belirteçleri kullanması gerekiyordu.

SONUÇ

Hematolojik indeksler, OUAS'ın nispeten basit, ucuz ve kullanışlı şiddet belirteçleridir. Çalışmamız, OUAS hastalarında tanı ve tedavi yanıtı için tamamlayıcı bir araç olarak hematolojik değerlendirmenin önemini ortaya koymuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 2019.160.09.20 numarası ile onaylanmıştır (tarih: 24.09.2019).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: L.C.M., Konsept: L.C.M., Dizayn: L.C.M., Veri Toplama veya İşleme: M.Y., Analiz veya Yorumlama: L.C.M., Literatür Arama: M.Y., Yazan: M.Y.

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

- Olson EJ, Moore WR, Morgenthaler TI, Gay PC, Staats BA. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1545-52.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
- Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun.* 2004;18:298-303.
- Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1096-102.
- Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yılmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Can J Cardiol.* 2013;29:1672-8.
- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review. *Transl Stroke Res.* 2019;10:137-45.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2018;387:98-102.
- Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018;387:115-8.
- Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets.* 2012;23: 447-54.
- Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, et al. A. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70:497-502.
- Atan D, Sazak Kundi FC, Özcan KM, Dere H. The relationship between platelet count and mean platelet volume with obstructive sleep apnea syndrome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015;25:289-94.
- Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2012;190:319-26.
- Freire AX, Kadaria D, Avecillas JF, Murillo LC, Yataco JC. Obstructive sleep apnea and immunity: relationship of lymphocyte count and apnea hypopnea index. *South Med J.* 2010;103:771-4.
- Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology.* 2009;14:689-94.
- Altunayoglu Cakmak V, Ozsu S, Gulsoy A, Akpınar R, Bulbul Y. The Significance of the Relative Lymphocyte Count as an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Med Princ Pract.* 2016;25:455-60.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-34.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2008;32:1009-15.
- Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piñola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64:581-6.
- Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2013;14:1139-50.
- Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015;21:23-38.
- Feliciano A, Linhas R, Marçôa R, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP, et al. Hematological evaluation in males with obstructive sleep apnea before and after positive airway pressure. *Rev Port Pneumol (2006).* 2017;23:71-8.
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care.* 2010;14:R192.
- Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009;32:537-43.

24. Vasse M, Paysant J, Soria J, Collet JP, Vannier JP, Soria C. Regulation of fibrinogen biosynthesis by cytokines, consequences on the vascular risk. *Haemostasis*. 1996;(26 Suppl):331-9.
25. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014;18:761-6.
26. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax*. 2012;67:639-44.
27. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull*. 2011;100:23-38.
28. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-34.
29. Schiza SE, Mermigkis C, Panagiotis P, Bouloukaki I, Kallergis E, Tzanakis N, et al. C-reactive protein evolution in obstructive sleep apnoea patients under CPAP therapy. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:968-75.
30. Ishida K, Kato M, Kato Y, Yanagihara K, Kinugasa Y, Kotani K, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;136:125-9.
31. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012;18:CR747.



Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı, Psikososyal Değişkenler ve Algılanan Sosyal Destek

Internet Addiction, Psychosocial Variables and Perceived Social Support in University Students

© Mesut MUTLU¹, © Sera ÇETİNGÖK²

¹Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, İstanbul Bahçelievler Sosyal Hizmet Merkezi Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gerontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma ile üniversite öğrencilerinde internet bağımlılığını yordayan bazı sosyo-demografik veriler ile algılanan sosyal desteğin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya hazırlanan veri toplama araçlarının internet üzerinden ulaştırıldığı, rastgele seçilmiş, İstanbul'da yaşayan 399 üniversite öğrencisi dahil edilmiştir. Katılımcılara Sosyo-demografik Veri Formu, Young İnternet Bağımlılık Ölçeği, Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: İnternet kullanma sıklıklarına baktığımızda katılımcıların %31,83'ünün günde beş saat ve üzerinde, %72,18'inin haftada yedi gün internet kullandıkları tespit edilmiştir. Katılımcıların internet bağımlılık düzeyi ile yaş ($p=0,010$) ve medeni durumları ($p=0,017$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Medeni durum ile algılanan sosyal destek düzeyi ($p=0,845$) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Algılanan sosyal destek düzeyinin internet bağımlılığı üzerinde $-0,199$ düzeyinde negatif yönlü anlamlı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları üniversite öğrencilerinde algılanan sosyal destek düzeyi arttıkça internet bağımlılığı düzeyinin düştüğüne işaret etmektedir. Algılanan sosyal destek ve internet bağımlılığı arasındaki aracı faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnternet bağımlılığı, problemli internet kullanımı, algılanan sosyal destek

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to examine socio-demographic data and perceived social support that predict internet addiction in university students.

Materials and Methods: Randomly selected 399 university students living in Istanbul, the data collection tools were delivered over the internet, were included.

Results: The frequency of internet use has been determined that 31.83% of the participants use the internet for five hours or more a day, and 72.18% use the internet seven days a week. It was determined that there was a significant difference between the internet addiction level of the participants and their age ($p=0.010$) and marital status ($p=0.017$). No significant difference was found between marital status and perceived social support level ($p=0.845$). It was determined that the level of perceived social support had a negative and significant effect on internet addiction at the level of -0.199 ($p=0.000$).

Conclusion: The results of our study indicate that as the perceived social support level in university students increases, the level of internet addiction decreases. Studies are needed to determine the mediating factors between perceived social support and internet addiction.

Keywords: Internet addiction, problematic internet use, perceived social support

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sera ÇETİNGÖK, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gerontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 866 37 00/43170 E-posta: sera.cetingok@iuc.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6098-7922

Geliş tarihi/Received: 15.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.01.2023

GİRİŞ

Dünya genelinde internetin ortaya çıkmasındaki temel amacın iletişimi artırmak olduğu görülmektedir. İnternetin bağımlılık yapıcı bir araç olduğu ise Goldberg'in¹ 1996 yılında yaptığı bir çalışma ile ortaya atılmıştır. Uluslararası literatüre ilk defa "internet addiction" kavramıyla girdiği görülen bu kavramın daha sonradan farklı klinisyen ve araştırmacılar tarafından farklı kavramlar ile isimlendirildiği görülmüştür^{2,3}. Son yıllarda problemlili internet kullanımı alanyazında tercih edilen bir kavram olmaya başlamıştır⁴. Yapılan araştırmalarda genel olarak haftada 5 ila 6 saatten çok ve görece uzun zaman dilimlerinde devamlılığı olan kullanımlar dikkate alınır. Uzun süreli kullanımların bireylerin yalnızlık ve üzüntü gibi olumsuz duygulanımlar karşısında internet aşermesi ve/veya internete bağlanma gereksinimi duyması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir⁵.

İnternet aşırı kullanımı ile ilgili psikososyal faktörlere bakıldığında yalnızlık bir araştırma alanı olarak belirir. Chou ve Hsiao⁶ yapmış oldukları bir çalışmada internet kullanım oranlarındaki artışların gerçek sosyal ilişkilere ayrılması gereken zamanları ve yüz yüze kurulan ilişkileri azalttığını, sosyal izolasyona neden olduğunu, yalnızlıklarını artırdığını belirtmişlerdir. Hamburger ve Ben-Artzi⁷ ise internet bağımlılığının yalnızlık düzeylerini artırmadığını ve yalnızlığın sonucunda internet bağımlılığının ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Sosyal destek; bireylere çevrelerindeki insanların yardım etmesi şeklinde kısaca ifade edilebilir. Kriz ile emosyonel gerginlik gibi durumlarda bireylerin, doğal yardımcı şeklinde görülen aile üyeleriyle arkadaş ve çevresine dayanma ihtiyacı duymaktadırlar^{8,9}. Sosyal destek ihtiyacının yeterince karşılandığı bireyler kendilerini güvende hissetmekte ve iyi hedefler edinmektedirler. Çevrelerinden gereken sosyal desteği alamayan öğrencilerin destek boşluğunu başka yöntemlerle gidermeye çalıştıkları görülmektedir. İnternet bağımlılığıyla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında önemli olan değişkenlerden birinin algılanan sosyal destek olduğu görülmektedir. Örneğin internet aracılığı ile sanal dünyada kendisine destek arayabilmektedir¹⁰.

İnternet bağımlılığı konusunda ilk tanı ölçütlerini oluşturduğu görülen Young¹¹, internetin kumar gibi bağımlılık yarattığını ve internet bağımlılarının bazı dürtü kontrol bozukluğu belirtilerinin olduğunu savunmuştur. Young'un¹¹, patolojik internet kullananlarda "davranışsal bir dürtü kontrol bozukluğu" bulunması ve bu dürtünün kontrol bozukluğunun kimyasal bir madde alımını kapsamamasından hareket ederek bu tanıma en fazla uyduğu fark edilen "patolojik kumar oynama tanı ölçütlerini" patolojik internet kullanımına uyarlamıştır. İnternet bağımlılığında ilk ciddi tanı ölçütlerini oluşturarak yayımlamıştır.

Birçok araştırmada internetin, kişilerin sosyal ağlarını geliştirebilmek için tek başına yapılan bir eylem olduğu vurgulanmaktadır¹². Sanal ortamda iletişimin, yüz yüze iletişimden daha az risk taşıdığını düşünen sosyal kaygı düzeyleri yüksek bireyler, bu sayede internette daha fazla vakit geçirmeye başlarlar¹³. Sanders ve ark.'nın¹⁴ yaptıkları çalışmada yüksek düzeylerde internet kullanımının, sosyal yalnızlık ve depresyonla bağlantılı olup olmadığı lise öğrencilerinde incelenmiş yüksek olan internet kullanımının zayıf sosyal bağlar ile ilgili olduğu görülmüştür. Ancak ilişkinin yönü belirlenememiştir. Bunlarla beraber internet kullanım düzeyiyle depresyon arasındaki ilişki anlamlıdır¹⁵.

Bu kapsamda problemlili internet kullanımıyla ilgili önemli bir risk grubu olduğu düşünülen gençlerin internet kullanım örüntülerinin incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı üniversite öğrencilerinde internetin kullanım sıklığı ve kullanım amaçları konusunda bilgiler elde etmek; internet bağımlılığı ve sosyal destek arasındaki ilişkileri saptamaktır. İnternet bağımlılığı ile cinsiyet, yaş ve medeni durum gibi demografik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek araştırmanın bir diğer amacını oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma nicel verilere dayalı genel tarama modelinde tasarlanmıştır. Araştırma için hazırlanan ölçek formu rastgele seçilmiş, İstanbul'da yaşayan 500 üniversite öğrencisine e-posta yoluyla gönderilmiş, bunların 399'u kendilerine iletilen bu formu doldurarak araştırmaya katılmıştır. On sekiz yaşından küçük olmak, üniversite öğrencisi olmamak ve herhangi bir ruhsal hastalığı bulunmak dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı (no: 021/2017, tarih: 11.01.2017) Nişantaşı Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüş olup katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyo-demografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından katılımcıların demografik özellikleri ile internet kullanım sıklıkları ve amaçları hakkında bilgi edinme amacıyla oluşturulmuştur.

Young İnternet Bağımlılığı Ölçeği

Young¹¹ tarafından, DSM-IV'ün Patolojik Kumar Oynama Ölçütleri'nden uyarlanarak "tanı anketi" oluşturulmuş, ardından geliştirilerek 20 soruluk bir öz bildirim ölçeği haline getirilmiştir. Likert tipi sorulardan oluşan ankette "hiçbir zaman", "nadiren", "arada sırada", "çoğunlukla", "çok sık" ve "devamlı" seçeneklerinden birinin işaretlenmesi istenmektedir. Puanlama sırasıyla 0, 1, 2, 3, 4, 5 şeklinde yapılmaktadır.

Toplamda 80 ve üzeri puan almak "internet bağımlılığı" olarak tanımlanmaktadır. 50-79 arası puan "riskli internet kullanımı", 49 ve altında puan alanlar internet kullanımına bağlı sorun yaşamayan "ortalama internet kullanıcısı" olarak tanımlanmaktadır. Ölçek Bayraktar¹⁶ tarafından Türkçeye uyarlanmış olup, standardize edilmiş Alpha değeri 0,91, Spearman-Brown değeri 0,87'dir.

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği

Çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği, Zimet ve ark.¹⁷ tarafından üç farklı kaynaktan alınan sosyal desteğin yeterliliğini öznel olarak değerlendiren, kullanımı kolay, kısa bir ölçek olarak geliştirilmiştir. Ölçek, 12 maddeden oluşmakta ve her biri 4 maddeden oluşan desteğin kaynağına ilişkin 3 alt grubu içermektedir. Alt gruplarda; "aile" (3., 4., 8. ve 11. maddeler), "arkadaş" (6., 7., 9. ve 12. maddeler) ve "özel bir insan" (1., 2., 5. ve 10. maddeler) grubu yer almaktadır. Her madde, 7 aralıklı bir ölçek kullanılarak derecelendirilmiştir. Her bir madde, 1-7 arasında puanlanmaktadır. Her alt ölçekteki 4 maddenin puanlarının toplanması ile alt ölçek puanı, bütün alt ölçek puanlarının toplanması ile de toplam ölçek puanı elde edilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Yapılan bu çalışmada her iki gruptan elde edilen nicel veriler Statistical Package for the Social Sciences 23 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin için frekans, yüzde ve ortalama değerler verilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin normal dağılıp dağılmadığına bakmak için normallik testi yapılmıştır. Demografik özelliklerin algılanan sosyal destek alt düzeyleri ile internet bağımlılık düzeyinin farklılaşıp farklılaşmadığının tespiti için Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testleri yapılmıştır. Son bölümde ise algılanan sosyal destek düzeyinin internet bağımlılığı üzerindeki yordayıcılık etkisinin tespiti amacıyla çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır.

BULGULAR

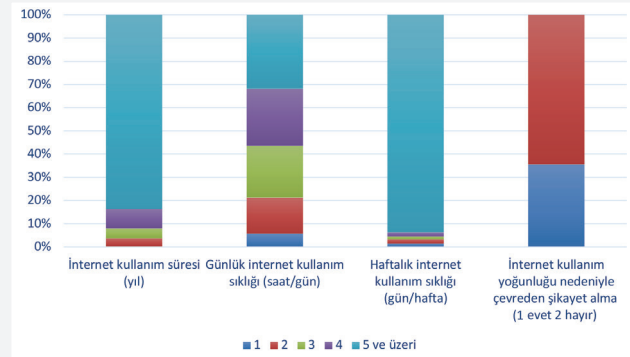
Katılımcıların demografik özellikleri incelendiğinde %52,63'ünün kadın, %44,11'inin 21-24 yaş aralığında ve %94,74'ünün bekar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların %83,71'inin 5 yıl ve daha fazla süredir internet kullanmakta olduğu görülmüştür. Kullanma sıklıklarına bakıldığında %31,83'ünün günde 5 saat ve üstü, %72,18'inin haftada 7 gün internet kullandıkları görülmektedir (Şekil 1).

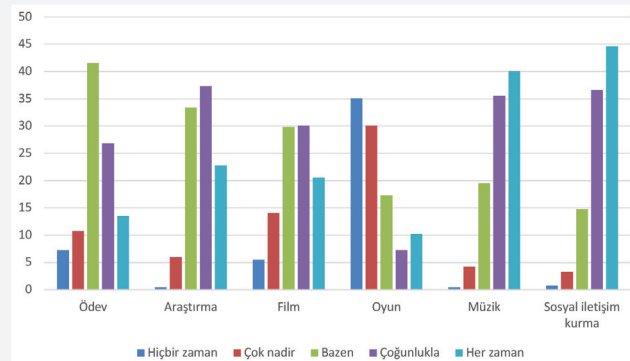
Katılımcıların internet kullanım amaçları incelendiğinde; %41,60'ının ödev için bazen, %37,34'ünün araştırma için çoğunlukla, %30,08'inin film için çoğunlukla, %35,09'unun oyun için hiçbir zaman, %40,10'unun müzik için her zaman ve %44,61'inin sosyal iletişim kurmak (mail, msn, vb.) için her zaman internet kullandığı tespit edilmiştir (Şekil 2).

Katılımcıların kullandıkları internet siteleri incelendiğinde; %75,69'unun sosyal medya (Twitter, Facebook), %57,14'ünün film/müzik siteleri, %5,51'inin yetişkin siteleri ile %8,77'sinin sohbet sitelerini kullandıklarını belirttikleri görülmüştür (Şekil 3).

Cinsiyet ile aile destek düzeyi ($p=0,169$), arkadaş destek düzeyi ($p=0,315$), özel bir insan destek düzeyi ($p=0,528$), algılanan sosyal destek düzeyi internet bağımlılık düzeyi ($p=0,790$) arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 2).



Şekil 1. Katılımcıların internet kullanım sıklıkları



Şekil 2. Katılımcıların internet kullanım amaçlarının dağılımları (%)

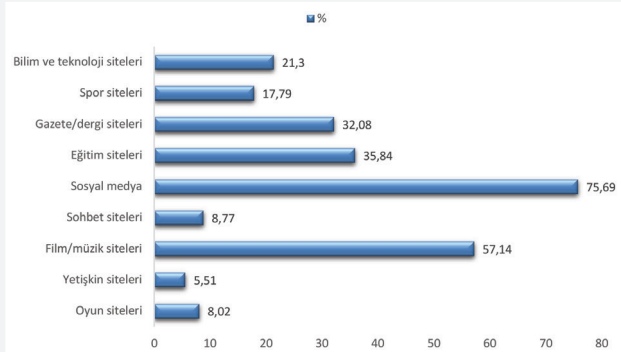
Tablo 1. Demografik özelliklerin dağılımı

		f	%
Yaş	18-20	146	36,59
	21-24	176	44,11
	25 ve üstü	77	19,30
Cinsiyet	Kadın	210	52,63
	Erkek	189	47,37
Medeni durum	Bekar	378	94,74
	Evli	20	5,01
	Boşanmış	1	25

Yaş ile aile destek düzeyi ($p=0,598$), arkadaş destek düzeyi ($p=0,355$), özel bir insan destek düzeyi ($p=0,407$) ve algılanan sosyal destek düzeyi ($p=0,619$) arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Yaş ile internet bağımlılık düzeyi ($p=0,010$) arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (Tablo 3).

Medeni durum ile internet bağımlılık düzeyi ($p=0,017$) arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bekar bireylerin [ortalama ($\bar{x}$)=29,92; standart sapma (SS)=16,64], evli bireylerden ($\bar{x}$ =22,52; SS=16,03) daha yüksek düzeyde internet bağımlılığı olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Algılanan sosyal destek düzeyinin internet bağımlılığı üzerine olan etkisini tespit etmek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda algılanan sosyal destek düzeyinin internet bağımlılığı üzerinde -0,199 düzeyinde negatif yönlü anlamlı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,000$). Algılanan sosyal destek düzeyinin bağımsız değişken olduğu regresyon modeli anlamlı olduğu tespit edilirken ($F=16,354$, $p=0,000$) bu modelin internet bağımlılık düzeyinde meydana gelen değişimin %40'ını açıkladığı tespit edilmiştir (Tablo 5).



Şekil 3. Katılımcıların farklı internet site içeriklerini takip etme oranları

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları üniversite öğrencilerinde internet bağımlılık düzeyi ile yaş ve medeni durum arasında anlamlı bir farklılık olduğuna, algılanan sosyal destek düzeyi arttıkça internet bağımlılığı düzeyinin düştüğüne işaret etmektedir. Literatürde biyolojik cinsiyetler arası internet kullanım sıklığı ve kullanım amaçlarına dair farklılıklara değinen pek çok çalışma bulunmaktadır¹⁸. Çalışmamızın bulgularına göre cinsiyet internet bağımlılığını ve algılanan sosyal destek düzeyini etkilememektedir. Ancak Kıran Esen ve Gündoğdu'nun¹⁹ yaptığı araştırmada internet bağımlılığı puanlarının cinsiyete göre değiştiği, kadınların internet bağımlılığı puanlarının erkeklerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Esen ve Siyez²⁰ cinsiyetin, akademik başarı, yalnızlık ve aileden algılanan sosyal destek değişkenlerinin ergenlerde internet bağımlılığını yordadığını belirtmektedir. Literatürdeki çalışmalardan bazılarının araştırmada elde edilen sonuca paralel şekilde erkeklerin kadınlara göre daha çok internet bağımlısı olduğu saptanırken²¹; bazılarının internet bağımlılığının cinsiyete göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır²². Karasu ve ark.'nın²³ üniversite öğrencilerinin internet bağımlılığı ile sosyal destekleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amacı ile yaptıkları araştırmada da öğrencilerin cinsiyet durumu ile internet bağımlılığı puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Erkek öğrencilerin internet bağımlılığı puan ortalamaları, kız öğrencilerden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Var olan araştırmalardaki birbirinden farklı sonuçların internet bağımlılığı ölçüm biçiminden ve/veya kültürel farklılıklar gibi değişkenlerden kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre internet bağımlılık düzeyi yaşa göre değişmektedir. Yaş arttıkça internet bağımlılık düzeyi azalmaktadır. Araştırmacıların internet kullanıcılarının büyük çoğunluğunun özellikle 18-24 yaş aralığındaki genç yetişkinlerden oluştuğunu vurguladıkları görülmektedir. Üniversite öğrencilerinin de büyük çoğunluğunun bu yaş

Tablo 2. Sosyal destek alt düzeyleri ile internet bağımlılığı ilişkisinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Sosyal destek alt düzeyleri	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart sapma	U	z	p
Aile destek düzeyi	Kadın	210	22,69	5,92	18280,500	-1,375	0,169
	Erkek	189	21,70	6,43			
Arkadaş destek düzeyi	Kadın	210	22,58	5,89	18701,500	-1,006	0,315
	Erkek	189	21,49	6,83			
Özel bir insan destek düzeyi	Kadın	210	22,67	5,96	19133,500	-0,631	0,528
	Erkek	189	21,76	6,91			
Algılanan sosyal destek düzeyi	Kadın	210	67,94	15,31	18353,500	-1,299	0,194
	Erkek	189	64,96	17,74			
İnternet bağımlılık düzeyi	Kadın	210	28,69	14,45	19539,500	-0,266	0,790
	Erkek	189	30,48	18,82			

Mann-Whitney U testi, $p<0,05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

aralığında yer aldığını belirtmek gerekir^{24,25}. Litwin and Landau²⁶ tarafından yapılan araştırmada, yaş ilerledikçe arkadaş ilişkilerinin azaldığı, eğitim düzeyi düştükçe aile ağlarının arttığı, eğitim düzeyi yükseldikçe arkadaşlık ağlarının arttığı bulunmuştur. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada yaş ile sosyal destek algısının istatistikî açıdan anlamlı farklılık gösterdiği, yaş ilerledikçe arkadaş desteğinin düştüğü, ergenlik döneminin başlarında ise en yüksek desteği aileden algıladıkları bulunmuştur²⁷. Blasco ve ark.'nın²⁸ yaptığı sistematik incelemenin sonuçları, yeni nesillerde internet bağımlılığının arttığına ve bunda bireyselliğin

artması, sosyalleşmenin ve kültürlenmenin azalmasının rol oynadığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda medeni durum ile internet bağımlılık düzeyi arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Bekar bireylerin evli bireylerden daha yüksek düzeyde internet bağımlısı olduğu saptanmıştır. Jovic ve ark.'nın²⁹ araştırmasında evli olan veya nikahsız yaşayan bireylerle bir partneri olmayanların interneti kullanım süresi ve amaçları açısından fark gösterdikleri saptanmıştır. Partneriyle birlikte yaşayan bireylerin interneti daha çok resim ve müzik taramanın yanı sıra oyun oynamak gibi boş zaman etkinlikleri için kullandıkları

Tablo 3. Sosyal destek alt düzeyleri ile internet bağımlılığı ilişkisinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Sosyal destek alt düzeyleri	Yaş	N	Ortalama	Standart sapma	X ²	p
Aile destek düzeyi	18-20	146	22,16	6,24	1,027	0,598
	21-24	176	22,44	6,26		
	25 ve üstü	77	21,84	5,92		
Arkadaş destek düzeyi	18-20	146	21,75	6,17	2,069	0,355
	21-24	176	22,31	6,40		
	25 ve üstü	77	22,09	6,70		
Özel bir insan destek düzeyi	18-20	146	21,82	6,42	1,799	0,407
	21-24	176	22,41	6,62		
	25 ve üstü	77	22,66	6,07		
Algılanan sosyal destek düzeyi	18-20	146	65,73	16,65	0,958	0,619
	21-24	176	67,15	16,71		
	25 ve üstü	77	66,60	16,16		
İnternet bağımlılık düzeyi	18-20	146	31,66	17,48	9,278	0,010
	21-24	176	29,88	16,18		
	25 ve üstü	77	24,73	15,39		

Kruskal-Wallis H testi, p<0,05 anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

Tablo 4. Sosyal destek alt düzeyleri ile internet bağımlılığı ilişkisinin medeni duruma göre karşılaştırılması

Sosyal destek alt düzeyleri	Medeni durum	N	Ortalama	Standart sapma	X ²	p
Aile destek düzeyi	Bekar	378	22,24	6,14	3885,500	0,870
	Evli	21	21,90	6,96		
Arkadaş destek düzeyi	Bekar	378	22,14	6,27	3704,000	0,602
	Evli	21	20,67	7,93		
Özel bir insan destek düzeyi	Bekar	378	22,25	6,41	3881,500	0,862
	Evli	21	22,00	7,07		
Algılanan sosyal destek düzeyi	Bekar	378	66,63	16,40	3868,500	0,845
	Evli	21	64,57	19,52		
İnternet bağımlılık düzeyi	Bekar	378	29,92	16,64	2739,000	0,017
	Evli	21	22,52	16,03		

Kruskal-Wallis H testi, p<0,05 anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

Tablo 5. Algılanan sosyal destek düzeyi ve internet bağımlılığı

Model	Beta	Standart hata	Beta	t	p
(Sabit)	42,857	3,395	-	12,624	0,000
Algılanan sosyal destek düzeyi	-0,200	0,050	-0,199	-4,044	0,000

belirtilmiştir. Bekar katılımcıların ise internette 8 saatten fazla zaman geçirdikleri saptanırken bağımlılık yaratan faaliyetlere (oyun oynama) daha yatkın olanların partnerleriyle yaşayanlar olduğu belirtilmiştir. Karasu ve ark.'nın²³ araştırmasında bölüm, sınıf, yaş, aile tipi, medeni durum, kaldığı yer, anne eğitimi, baba eğitimi, baba mesleği, anne mesleği ve ailenin gelir durumu ile internet bağımlılığı puan ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sancar'ın³⁰ kadınlarda internet bağımlılığı ile ilgili yaptığı bir çalışmada en sık internet kullanımının sözlü/nişanlı kadınlar arasında olduğu tespit edilmiştir. Sözlü/nişanlıların %93'ünün her gün internete girdiği belirtilmiştir. İkinci sıklıkta internet kullanan grup ise evli kadınlardır. Dul/boşanmış kadınların da %82 gibi yüksek bir oranda her gün internet erişiminde bulundukları gözlenmektedir. Daha seyrek kullanımların tüm gruplarda oldukça düşük olduğu görülmektedir. Medeni duruma göre internet bağımlılık düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların birbirinden farklı sonuçları evlilikte doyum gibi aracı faktörler ya da kültürler arası farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre üniversite öğrencilerinde algılanan sosyal destek düzeyinin artması internet bağımlılık düzeyini azaltmaktadır. İnternet üzerinde gittikçe artan sayılarda destek gruplarının oluşturulduğu bilinmektedir. Bununla birlikte sosyal paylaşım ağlarının sosyal destek algısı yaratmada önemli bir rol oynadığı görülmektedir³¹. Joinson³² (1999)'da benzer olarak internetin ergenlere yeni sosyal ilişkiler kurma fırsatı tanıdığı ve aile içindeki ilişkilerde yaşanan sorunları çözebilecek uygun baş etme yöntemlerini geliştiremeyen ergenlerin yakın ilişkiler kurma ihtiyaçları için internete yöneldiğini belirtmiştir. Diğer bir çalışmada akran baskı düzeyleri düştükçe ergenlerin internete olan bağımlılık düzeylerinin de azaldığı görülmüştür²¹. Bununla beraber aile ve öğretmen desteği arttıkça internet bağımlılığı puanlarının düştüğü de gözlenmiştir. Gunuc ve Dogan'ın³³ ergenler üzerinde yürüttükleri çalışmalarında anneleriyle vakit geçiren ergenlerin algıladıkları sosyal desteğin daha yüksek, internet bağımlılığının daha düşük olduğu görülmüştür. Karaer ve Akdemir³⁴ benzer şekilde ergenlerde internet bağımlılığının önlenmesi ve tedavisinde ebeveynlik, sosyal destek ve duygu düzenlemenin iyileştirilmesinin önemini vurgulamışlardır. Benzer şekilde Naseri ve ark.³⁵ benlik saygısı düşük olan üniversite öğrencilerinin internet bağımlılığına karşı daha savunmasız olduğunu belirtmişlerdir.

Gittikçe artarak yaygınlaşan internet kullanımı ile beraber sanal iletişim ortamının daha az riskli ve daha kolay sosyal ilişkilerin kurulduğu bir ortam olarak algılandığını söylemek mümkündür³⁶. Bu durum da interneti, bireylerin başkalarından kolayca destek bulabildiği kaynaklardan birine dönüştürmektedir. İnternetin günlük hayatın her alanına

girmesi ve neredeyse gerçek ve sanal dünyanın birbiri ile yarıştığı bir dönemde bireylerin yüz yüze ilişkilerini öteleyebildiği ve interneti sosyal destek sağladıkları kaynakların arasında ilk sıralara koyabildiği görülmektedir³⁷. İnternet aracılığı ile sağlandığı görülen sanal sosyal desteğin gerçek hayatta kalıcı ilişkilere dönüşememe durumu da sosyal sorunlara neden olurken, sosyal ilişkilerde yaşanan doyumsuzluk sanal dünyaya yönelmeyi artırıp bir kısır döngü yaratabilmektedir³⁸. Chou ve Hsiao'nun⁶ yapmış oldukları çalışmada internet kullanımındaki artışın gerçek sosyal ilişkilere ayrılan zamanı ve yüz yüze ilişkileri azalttığı, sosyal izolasyona sebep olduğu; bu tür insanların yalnızlıklarının arttığını bulunmuştur. Hamburger ve Ben-Artzi⁷ ise internet bağımlılığının yalnızlık düzeyini artırmadığını, yalnızlık sonucunda internet bağımlılığının ortaya çıktığını bulmuşlardır. Cui ve Chi³⁹ algılanan sosyal destek ve sosyal destek düzeyi düşük öğrencilerde internet bağımlılığı görülme oranının yüksek olduğunu ve düşük sosyal desteğin internet bağımlılığı için risk faktörleri arasında yer aldığını ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalarda algılanan sosyal destekle internet bağımlılığı arasında negatif yönde ilişki olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte internetin sosyal ilişki ağlarını geliştirip sosyal etkileşim ve desteği artırdığını belirten araştırmalar da yer almaktadır^{40,41}. Bizim çalışmamız da üniversite öğrencilerinde algılanan sosyal destekle internet bağımlılığının arasında negatif yönde ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada örneklemin psikiyatrik semptomatoloji açısından taranmamış olması bir sınırlılıktır. Ruhsal herhangi bir hastalık tanısı bulunmak dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Araştırmanın sonuçları kullanılan ölçüm araçları ile sınırlıdır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları üniversite öğrencilerinde algılanan sosyal destek düzeyi arttıkça internet bağımlılığı düzeyinin düştüğüne işaret etmektedir. Algılanan sosyal destek ve internet bağımlılığı arasındaki aracı faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı (no: 021/2017, tarih: 11.01.2017) Nişantaşı Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüş olup katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazar: M.M., S.Ç.

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

- Goldberg I. (1996). Goldberg's message. Web üzerinde 10.05.2011. Erişim adresi: <http://wwwusr.rider.edu/~suler/psyber/supportgp.html>
- Shapira NA, Lessig MC, Goldsmith TD, Szabo ST, Lazoritz M, et al. Problematic internet use: proposed classification and diagnostic criteria. *Depress Anxiety*. 2003;17:207-16.
- Holden C. 'Behavioral' addictions: do they exist? *Science*. 2001;294:980-2.
- Baloğlu M, Şahinr, Arpacı I. A review of recent research in problematic internet use: gender and cultural differences. *Curr Opin Psychol*. 2020;36:124-9.
- Gürçan N, Hamarta E: Problemlü internet kullanımı ve uyum. İçinde: Kalkan M, Kaygusuz C (eds), İnternet bağımlılığı, Ankara: Anı Yayıncılık, 2013;95-114.
- Chou C, Hsiao MC. Internet Addiction, Usage, Gratification, and Pleasure Experience: The Taiwan College Students' Case. *Comput Educ*. 2000;35:65-80.
- Hamburger YA, Ben-Artzi E. Loneliness and Internet use. *Comput Hum Behav*. 2003;19:71-80.
- Çakır Y, Palabıykoğlu R. Gençlerde Sosyal Destek-Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeğinin Güvenirlilik ve Geçerlik Çalışması. *Kriz Dergisi*. 1997;5:25-32.
- Durak Batıgün A, Kılıç N. İnternet Bağımlılığı İle Kişilik Özellikleri, Sosyal Destek, Psikolojik Belirtiler ve Bazı Sosyo-Demografik Değişkenler Arasındaki İlişkiler. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2011;26:1-10.
- Tanrıverdi K. Ortaöğretim Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı İle Algılanan Sosyal Destek Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 2012; Van.
- Young KS. Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyber Psychol Behav*. 1998;1:237-44.
- Kraut R, Patterson M, Lundmark V, Kiesler S, Mukopadhyay T, Scherlis W. A Social Technology That Reduces Social Involvement and Psychological Well-Being? *American Psychological Association*. 2010;9:1017-31.
- Caplan SE. Relations among loneliness, social anxiety, and problematic Internet use. *Cyberpsychol Behav*. 2007;10:234-42.
- Sanders CE, Field TM, Diego M, Kaplan M. The relationship of Internet use to depression and social isolation among adolescents. *Adolescence*. 2000;35:237-42.
- Esen E. Ergenlerde İnternet Bağımlılığını Yordayan Psiko-Sosyal Değişkenlerin İncelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 2010; İzmir.
- Bayraktar F. İnternet Kullanımının Ergen Gelişimindeki Rolü. *Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. 2001; İzmir.
- Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess*. 1988;52:30-41.
- Li Q, Dai W, Zhong Y, Wang L, Dai B, Liu X. The Mediating Role of Coping Styles on Impulsivity, Behavioral Inhibition/Approach System, and Internet Addiction in Adolescents From a Gender Perspective. *Front Psychol*. 2019;10:2402.
- Kıran Esen B, Gündoğdu M. The Relationship Between Internet Addiction, Peer Pressure and Perceived Social Support Among Adolescents. *Int J Educ Res*. 2010;2:29-36.
- Esen E, Siyez DM. Ergenlerde İnternet Bağımlılığını Yordayan Psiko Sosyal Değişkenlerin İncelenmesi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2011;4:127-38.
- Balta Çakır Ö, Horzum B. The Factors that Affect Internet Addiction of Students in a Web Based Learning Environment. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences*. 2008;41:187-205.
- Bayraktar F, Gün Z. Incidence And Correlates of İnternet Usage Among Adolescents in North Cyprus. *Cyberpsychol Behav*. 2007;10:191-7.
- Karasu F, Bayır B, Çam H. Üniversite Öğrencilerinin İnternet Bağımlılığı İle Sosyal Destek Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017;7:374-87.
- Cheung CM, Chiu PY, Lee MK. Online Social Networks: Why Do Students Use Facebook? *Comput Hum Behav*. 2011;27:1337-43.
- Rennie F, Mason R: E-Learning And Social Networking Handbook: Resources for Higher Education. NY, New York: Routledge, 2008.
- Litwin H, Landau R. Social network type and social support among the old-old. *J Aging Stud*. 2000;14:213-28.
- Güzel H. Psikiyatrik Yardım Alan Ergenlerin Sosyal Destek Algıları ve Bunu Etkileyen Etmenler. *Hacettepe Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*. 2005; Ankara.
- Blasco RL, Robres AQ, Sánchez AS. Internet addiction in young adults: A meta-analysis and systematic review. *Comput Hum Behav*. 2022;130:107201.
- Jovic J, Pantovic-Stefanovic M, Mitkovic-Voncina M, Dunjic-Kostic B, Mihajlovic G, Milovanovic S, et al. Internet use during coronavirus disease of 2019 pandemic: Psychiatric history and sociodemographics as predictors. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(Suppl 3):383-90.
- Sancar E. Kadınlarda İnternet Bağımlılığı ile İlgili Bir Araştırma: İstanbul Örneği. *İğdır Üniv Sos Bil Der*. 2017;13:296-320.
- Şahin Baltacı H, İşleyen F, Özdemir S. Eğitim Fakültesi Öğrencilerinin Romantik İlişki Durumları ve Sosyal Ağ Kullanımlarına Göre Etkileşim Kaygısı ve Sosyal Destek Algılarının İncelenmesi. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2012;8:25-36.
- Joinson A. Social desirability, anonymity, and internet-based questionnaires. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 1999;31:433-8.
- Gunuc S, Dogan A. The relationships between Turkish adolescents' Internet addiction, their perceived social support and family activities. *Comput Hum Behav*. 2013;29:2197-207.
- Karaer Y, Akdemir D. Parenting styles, perceived social support and emotion regulation in adolescents with internet addiction. *Compr Psychiatry*. 2019;92:22-7.
- Naseri L, Mohamadi J, Sayehmiri K, Azizpoor Y. Perceived Social Support, Self-Esteem, and Internet Addiction Among Students of Al-Zahra University, Tehran, Iran. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2015;9:e421.
- Zorbaz O. Lise öğrencilerinin problemlü internet kullanımının sosyal kaygı ve akran ilişkileri açısından incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*. 2013; Ankara. Erişim Adresi: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/1763>
- Caplan SE. Problematic Internet Use and Psychosocial Well-Being: Development of a Theory-Based Cognitive-Behavioral Measurement Instrument. *Comput Hum Behav*. 2002;18:553-75.
- Ceyhan AA. University Students' Problematic Internet Use and Communication Skills According to Internet Use Purposes. *Educ Sci*. 2011;11:69-77.
- Cui X, Chi X. The Relationship Between Social Support and Internet Addiction Among Chinese Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Multiple Mediation Model of Resilience and Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms. *Psychol Res Behav Manag*. 2021;14:1665-74.
- Özcan NK, Buzlu S. İnternette Bilişsel Durum Ölçeğinin geçerlik ve güvenirliği. *Bağımlılık Dergisi*. 2005;6:19-26.
- Valkenburg P, Peter J. Preadolescents' and Adolescents' Online Communication and Their Closeness to Friends. *Dev Psychol*. 2007;43:267-77.



Rektal Kanser Hastalarında İleostomi Kapatılması Öncesi Anastomoz Değerlendirme Tekniklerinin Karşılaştırılması

Comparison of Anastomosis Evaluation Techniques Before Ileostomy Closure in Rectal Cancer Patients

© Ebru ESEN¹, © Şiyar ERSÖZ², © Cihangir AKYOL², © Ayhan Bülent ERKEK²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Rektum kanseri nedeniyle açılan koruyucu loop ileostominin kapatılmasından önce anastomoz bütünlüğünde bozukluk olmadığından emin olunması sayesinde postoperative ileus, striktür, abse ve sepsisten korunma sağlanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı ileostomi kapatılmasından önce hangi tekniğin anastomozu değerlendirmede daha uygun olduğunun araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2019 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle elektif aşağı anterior rezeksiyon yapılmış ve eş zamanlı koruyucu loop ileostomi açılmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar anastomoz değerlendirmesi sadece dijital rektal muayene (DRE) ile yapılanlar ve DRE ile birlikte fleksibl endoskopi (FE) yapılanlar olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 99 hasta dahil edildi. Hastaların 61'i erkek ve 38'i kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 59,36±11,47 idi. Preoperatif dönemde 67 hastaya DRE+FE, 32 hastaya sadece DRE yapılmıştı. İleostomi kapatılması sonrası 10 hastada komplikasyon geliştiği tespit edildi (6 hastada striktür ve ileus, 3 hastada anastomoz kaçağı ve 1 hastada cerrahi alan enfeksiyonu). Komplikasyon izlenmeyen 89 hastanın 66'sının DRE+FE grubunda olduğu ve 23'ünün DRE grubunda olduğu görüldü (p<0,001).

Sonuç: Anastomoza bağlı komplikasyonları minimize edebilmek için koruyucu loop ileostomi kapatılmadan önce anastomoz değerlendirmesinde uygun tetkik halen net olmamakla birlikte hem DRE hem de FE ile birlikte değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, ileostomi kapatılması, endoskopi, dijital rektal muayene

ABSTRACT

Aim: Postoperative ileus, stricture, abscess, and sepsis can be prevented by ensuring that there is no deterioration in the integrity of the anastomosis before closure of the protective loop ileostomy for rectal cancer. The aim of this study is to investigate which technique is more appropriate to evaluate the anastomosis before ileostomy closure.

Materials and Methods: Between 2011 and 2019, patients who underwent elective low anterior resection for rectal cancer and had a concomitant protective loop ileostomy were reviewed retrospectively. The patients included in the study were divided into 2 groups as those whose anastomosis evaluation was performed with digital rectal examination (DRE) alone and those who underwent flexible endoscopy (FE) with DRE.

Results: Ninety-nine patients were included in the study. Sixty-one of the patients were male and 38 were female. The mean age of the patients was 59.36±11.47 years. In the preoperative period, DRE+FE was applied to 67 patients and only DRE to 32 patients. Complications were detected in 10 patients after ileostomy closure (stricture and ileus in 6 patients, anastomotic leakage in 3 patients, and surgical site infection in 1 patient). Of 89 patients without complications, 66 were in the DRE+FE group and 23 were in the DRE group (p<0.001).

Conclusion: In order to minimize the complications related to the anastomosis, it is recommended to evaluate together with both DRE and FE, although the appropriate examination in the evaluation of anastomosis is still not clear before the protective loop ileostomy is closed.

Keywords: Rectal cancer, ileostomy reversal, endoscopy, digital rectal examination

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru ESEN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 831 12 46 E-posta: drebruesen@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3019-0872

Geliş tarihi/Received: 13.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 25.01.2023

GİRİŞ

Aşağı anterior rezeksiyon (LAR) yapılan rektum kanseri hastalarında anastomoz kaçığı riski %5-25 arasında olup, apse, fistül, sepsis gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir^{1,2}. Aynı zamanda hastanede kalış süresinde uzama, postoperatif mortalitede artış, lokal rekürrens riskinde artış ile ilişkilidir³⁻⁵. LAR sonrası koruyucu loop ileostomi açılması yaygın olarak kullanılan ve kanıta dayalı bir rutindir⁶. Bu sayede sağlanan proksimal fekal diversiyon ile, postoperatif anastomoz kaçığına bağlı olası komplikasyonlar önlenmeye çalışılır. Anastomoz kaçığı, koruyucu loop ileostomi ile tamamen önlenemese de, klinik bir sızıntının insidansını ve etkisini büyük ölçüde azaltır ve bu sayede yeniden cerrahi veya girişimsel müdahale ihtiyacını ortadan kaldırabilir^{7,8}.

İleostomi kapatılmadan önce, asemptomatik anastomoz kaçığı veya striktür olmadığından emin olunmalıdır. Anastomozu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemler dijital rektal muayene (DRE), rijit veya fleksibl endoskopi (FE) ve kontrast lavman radyografidir. Ancak kolorektal anastomozun değerlendirilmesinde en uygun yöntemin hangisi olduğuna dair net bir fikir birliği yoktur^{9,10}. Kontrast lavman radyografinin anastomoz bütünlüğünün rutin değerlendirmesindeki gerekliliği tartışmalıdır^{11,12}. Kontrastlı lavman radyografinin ardından DRE ile değerlendirilen hasta grubunun dahil edildiği bir prospektif çalışmada, DRE'nin anastomoz patolojisini saptamada %98,4 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir¹³.

Çalışmamızın amacı koruyucu loop ileostomi kapatılması öncesinde sadece DRE yapılan hastalarla DRE ile birlikte FE yapılan hastalar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2011-2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi genel cerrahi kliniklerinde rektum kanseri nedeniyle elektif LAR yapılmış ve eş zamanlı koruyucu loop ileostomi açılmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Hasta bilgilerine bilgisayar ve dosya sistemi üzerinden ulaşıldı. Acil ameliyat olanlar, malignite tanısı olmayanlar; DRE ve/veya FE bulgularına ve patolojik tanı bilgilerine ulaşamayanlar; ileostomi kapatılması aşamasında semptomatik olanlar; anastomoz değerlendirmesi (DRE/DRE+FE) ileostomi kapatılması ameliyatından önceki 2 haftalık dönemden daha önce yapılanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar, anastomoz değerlendirmesi sadece DRE ile yapılanlar ve DRE+FE yapılanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizi Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22.00 kullanılarak yapıldı. Ölçekli verilerin homojenite ve normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov ve Levene

testleri yapıldı. İki gruplu bir çalışma olduğu için kategorik verilerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare ve Fisher's exact, ölçekli parametrik verilerde Student's t-test, ölçekli parametrik olmayan verilerde Mann-Whitney U kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde Binary lojistik regresyon testi yapıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 99 hasta dahil edildi. Hastaların %61,6'sı (n=61) erkek ve %38,4'ü (n=38) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 59,36±11,47 idi. Preoperatif dönemde 67 hastaya DRE+FE, 32 hastaya sadece DRE yapılmıştı. Kırk dört hasta neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat edilmişti. İleostomi kapatılması sonrası 10 hastada (%10,1) komplikasyon gelişti. 3 hastada anastomoz kaçığı, 6 hastada striktür ve ileus, 1 hastada cerrahi alan enfeksiyonu gözlemlendi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı şekilde gösterildi.

Postoperatif komplikasyonlarla klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki incelendiğinde neoadjuvan tedavi alan 2 hastada anastomoz komplikasyonu izlenirken 8 hastada komplikasyon gelişmediği gözlemlendi (p=0,017). Bu da bize neoadjuvan tedavinin anastomoz komplikasyonu gelişmesi için bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Perinöral invazyon (PNİ) ile anastomoz komplikasyonu ilişkisine bakıldığında PNİ'si olmayan 85 hastanın 7'sinde ve PNİ'si olan 4 hastanın 3'ünde anastomoz komplikasyonu olduğu bulundu (p=0,003). Disseke edilen lenf nodu sayısı komplikasyon gelişen grupla gelişmeyen grup arasında benzerdi (17,52±7,85 vs 17,80±7,92). Rektum kanserinin evresi ile anastomoz komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,214) (Tablo 2).

Sadece DRE ve DRE+FE ile anastomoz komplikasyon ilişkilerine baktığımızda komplikasyon izlenmeyen 89 hastanın 66'sının DRE+FE grubunda olduğu ve 23'ünün DRE grubunda olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 3). DRE+FE ile postoperatif anastomoz komplikasyonu oranı arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Bu ilişki negatif yönde olup, DRE+FE yapılan hastalarda postoperatif anastomoz komplikasyonu oranının istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermektedir (Odds oranı=0,039, %95 güven aralığı: 0,005-0,323, p=0,003) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ileostomi kapatılması öncesi DRE+FE ile değerlendirilen grupta, sadece DRE ile değerlendirilen gruba göre komplikasyon oranının anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Diversiyon amacı ile açılan ostomiler anastomozları geçici olarak korumada ve peritoneal sepsisi en aza indirmede

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş, yıl, (ortalama±SS, dağılım)	59,36±11,47 (31-81)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	61 (%61,6)
Kadın	38 (%38,4)
Neoadjuvan tedavi, n (%)	
Yok	44 (%44,3)
Var	55 (%55,6)
Ameliyat türü, n (%)	
Laparoskopik	57 (%57,6)
Açık	42 (%42,4)
Preoperatif DRE vs DRE+FE, n (%)	
DRE	32 (%32,3)
DRE+FE	67 (%67,7)
Anastomoz sonrası komplikasyon, n (%)	
Yok	89 (%89,9)
Var	10 (%10,1)
Komplikasyon türü, n (%)	
Anastomoz kaçağı	3 (%3)
Striktür, ileus	6 (%6,1)
Cerrahi alan enfeksiyonu	1 (%1)
Komplikasyon yönetimi, n (%)	
Perkütan drenaj	2 (%2)
Dilatasyon	5 (%5,1)
Re-laparotomi	2 (%2)
Konvansiyonel	1 (%1)
LVİ, n (%)	
Yok	51 (%51,5)
Var	38 (%48,5)
PNİ, n (%)	
Yok	92 (%92,6)
Var	7 (%7,1)
Lenf nodu diseksiyon, n (ortalama±SS, dağılım)	17,77±7,81 (6-53)
Lenf nodu metastazi, n (ortalama±SS, dağılım)	1,84±3,64 (0-24)
N Evre derecesi, n (%)	
N0	56 (%56,6)
N1	25 (%25,3)
N2	18 (%18,2)
T Evre derecesi, n (%)	
Tis	16 (%16,2)
T1	6 (%6,1)
T2	28 (%28,3)
T3	47 (%47,5)
T4	2 (%2)
Evre, n (%)	
Evre 0	15 (%15,2)
Evre 1	27 (%27,3)
Evre 2	14 (%14,1)
Evre 3	43 (%43,4)

SS: Standart sapma, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, DRE: Dijital rektal muayene, FE: Fleksibl endoskopi

önemli bir rol oynamaktadır. Geçici stomaların kapatılmasının zamanlamasının optimize edilmesi ve stoma kapatılmadan önce anastomoz bütünlüğünün değerlendirilmesi önemli komplikasyonların en aza indirilmesi ile ilişkilidir. LAR ile birlikte açılan koruyucu loop ileostomi kapatılması öncesi anastomoz bütünlüğünü değerlendirmede kullanılacak olan en uygun yöntem halen belirsizliğini korumaktadır. Karsten ve ark.¹⁴ retrospektif çalışmalarında DRE ve rijit sigmoidoskopinin önemli patolojiyi saptamak için yeterli olduğunu göstermişlerdir. Lindner ve ark.¹⁰ tarafından, rektal kanser hastalarında preoperatif anastomoz bütünlüğünün değerlendirilmesinde FE ve kontrast enema kullanımının karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada endoskopik değerlendirme üstün bulunmuştur. Aynı gruba ait bir derlemede, endoskopik prosedür ve DRE ile kontrast enema ile değerlendirme karşılaştırıldığında, rektal kanser hastalarında DRE ve endoskopik yöntemin anastomoz bütünlüğünü değerlendirmede en iyi yöntemler olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Çalışmamızda anastomoz komplikasyon ilişkilerine baktığımızda DRE+FE grubunda anastomoz komplikasyonları istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu bulundu. Anastomoz sonrası 10 hastamızda komplikasyon görülmüştür ve bunların 9 tanesine ileostomi kapatılmadan önce sadece DRE yapılmıştır. Bulgularımız ışığında DRE ile birlikte yapılan FE sayesinde postoperatif komplikasyon oranlarının anlamlı derecede gerilediği görülmüştür. Komplikasyon gelişen hastaların %60'ında striktür ve ileus gözlenmiştir. Komplikasyonların çoğunun sadece DRE yapılan grupta olduğu göz önünde bulundurulduğunda, FE ile erken dönemde anastomoz hattındaki fibrotik bantların açılması sağlanarak postoperatif erken dönemde oluşabilecek striktür ve ileusun önüne geçilmesi ve anastomoz ayrışmasının engellenmesi sağlanmış olabilir.

Çalışmamızda da neoadjuvan tedavi ile anastomoz komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde neoadjuvan tedavi alan hastalarda anastomoz komplikasyonu oranının daha az olduğu görüldü (%18,18 vs %3,63). Rektum kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastalarda neoadjuvan tedavinin anastomoz kaçağı riskini artırdığına yönelik çalışmalar mevcut olmakla birlikte aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır¹⁶⁻²⁰.

Rektum kanseri evresi ile ileostomi kapatılması sonrası komplikasyon ilişkisi incelendiğinde Evre 3 hastalarda komplikasyon oranının daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, evre ile komplikasyon oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ortaya koyulamadı. Tümör evresi ve anastomoz komplikasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı yönde sonuçlar bildirilmiştir²¹.

Tablo 2. Klinikopatolojik faktörlerin postoperatif anastomoz komplikasyon gruplarına göre dağılımı

Klinikopatolojik faktörler	Hasta sayısı (%)		p değeri
	Komplikasyon (-) (89 hasta)	Komplikasyon (+) (10 hasta)	
Yaş, yıl (ortalama±SS)	59,46±11,10	58,50±15,09	p=0,803 [†]
Cinsiyet, n			
Erkek	56	5	p=0,426 [†]
Kadın	33	5	
Neoadjuvan tedavi, n			
Yok	36	8	p=0,017 [†]
Var	53	2	
Ameliyat türü, n			
Laparoskopik	52	5	p=0,609 [†]
Açık	37	5	
LVİ, n			
Yok	46	5	p=0,919 [†]
Var	43	5	
PNİ, n			
Yok	85	7	p=0,003 [†]
Var	4	3	
Lenf nodu diseksiyon, n (ortalama±SS)	17,52±7,85	17,80±7,92	p=0,914 [†]
Lenf nodu metastazi, n (ortanca, dağılım)	0 (0-17)	1,50 (0-24)	p=0,217 [§]
N Evre derecesi, n			
N0	52	4	p=0,474 [†]
N1	22	3	
N2	15	3	
T Evre derecesi, n			
Tis	16	0	p=0,083 [†]
T1	6	0	
T2	27	1	
T3	38	9	
T4	2	0	
Evre, n			
Evre 0	15	0	p=0,214 [†]
Evre 1	26	1	
Evre 2	11	3	
Evre 3	37	6	

SS: Standart sapma, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, * χ^2 test; [†]Student's t-test; [§]Mann-Whitney U test**Tablo 3. Preoperatif dijital rektal muayene ve fleksibl endoskopi değerlendirmelerinin postoperatif anastomoz komplikasyon gruplarına göre dağılımı**

Anastomoz değerlendirme yöntemi	Hasta sayısı, n		p değeri
	Komplikasyon (-)	Komplikasyon (+)	
DRE	23	9	p<0,001 [†]
DRE+FE	66	1	

DRE: Dijital rektal muayene, FE: Fleksibl endoskopi, [†] χ^2 test**Tablo 4. Anastomoz kaçacağı olasılığında preoperatif rektoskopinin tek yönlü varyans analizi**

	Tek yönlü varyans analizi			
	B	OR (%95 GA)	Doğruluk yüzdesi	p değeri
Preoperatif DRE+FE	-3,251	0,039 (0,005-0,323)	%89,9	0,003

DRE: Dijital rektal muayene, FE: Fleksibl endoskopi, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif dizayn ve hasta sayısının azlığıdır.

SONUÇ

Rektum kanseri nedeniyle yapılan LAR ile saptırıcı loop ileostomi açılması ameliyatı sonrasında ileostomi kapatılmadan önce anastomoz güvenliğinden emin olmak için uygulanması gereken klinik tetkik hakkında konsensus bulunmamaktadır. Bugünkü bilgilerimiz ışığında ileostomi kapatılmadan önce uygulanması önerilen tetkik DRE ile birlikte fleksibl veya rijit rektoskopidir. Daha net sonuçlara ulaşmak için geniş serili prospektif çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 22.12.2022 tarihli E-50687469-799 sayılı Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.E., Ş.E., C.A., A.B.E., Konsept: E.E., A.B.E., Dizayn: E.E., A.B.E., Veri Toplama veya İşleme: E.E., Ş.E., Analiz veya Yorumlama: E.E., Ş.E., Literatür Arama: E.E., Ş.E., C.A., A.B.E., Yazan: E.E., Ş.E., C.A., A.B.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. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;85:355-8.
2. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6:462-9.
3. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148:65-71.
4. Peltrini R, Carannante F, Costa G, Bianco G, Garbarino GM, Canali G, et al. Oncological outcomes of rectal cancer patients with anastomotic leakage: A multicenter case-control study. *Front Surg.* 2022;9:993650.
5. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006;76:579-85.
6. Pisarska M, Gajewska N, Malczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbic G, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9:20816-25.
7. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H, et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 2005;92:1137-42.
8. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2007;246:207-14.
9. Habib K, Gupta A, White D, Mazari FA, Wilson TR. Utility of contrast enema to assess anastomotic integrity and the natural history of radiological leaks after low rectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Color Dis.* 2015;30:1007-14.
10. Lindner S, von Rudno K, Gawlitza J, Hardt J, Sandra-Petrescu F, Seyfried S, et al. Flexible endoscopy is enough diagnostic prior to loop ileostomy reversal. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:413-7.
11. Khair G, Alhamarneh O, Avery J, Cast J, Gunn J, Monson J, et al. Routine use of gastrografen enema prior to the reversal of a loop ileostomy. *Dig Surg.* 2007;24:338-41.
12. Kalady MF, Mantyh CR, Petrofski J, Ludwig KA. Routine contrast imaging of low pelvic anastomosis prior to closure of defunctioning ileostomy: is it necessary? *J Gastrointest Surg.* 2008;7:1227-31.
13. Tang CL, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2005;3:262-6.
14. Karsten BJ, King JB, Kumar RR. Role of water-soluble enema before takedown of diverting ileostomy for low pelvic anastomosis. *Am Surg.* 2009;75:941-4.
15. Lindner S, Eitelbuss S, Hetjens S, Gawlitza J, Hardt J, Seyfried S, et al. Less is more-the best test for anastomotic leaks in rectal cancer patients prior to ileostomy reversal. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:2387-98.
16. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013;257:665-71.
17. Warschkow R, Stefen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2772-82.
18. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373:811-20.
19. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:817-25.
20. Chang JS, Keum KC, Kim NK, Baik SH, Min BS, Huh H, et al. Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg.* 2014;259:516-21.
21. Brisinda G, Chiarello MM, Pepe G, Cariati M, Fico V, Mirco P, et al. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: Retrospective analysis of risk factors. *World J Clin Cases.* 2022;10:13321-36.



Karaciğer Naklinde ve Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Prohepsidin ve Demir Parametrelerinin Değişiminin Araştırılması

A Study of Changes in Prohepcidin and Iron Levels in Patients with Liver Transplant and Chronic Viral Hepatitis

Özlem ÖZDEMİR¹, Mesut AKARSU², Pınar TOSUN TAŞAR³, Faize YÜKSEL⁴, Aylin BACAĞOĞLU⁵, Tarkan ÜNEK⁵,
Fatih DEMİRKAN⁶, Sedat KARADEMİR⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bölümü, Erzurum, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, Tıbbi Biyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, karaciğerde sentezlenen ve demir regülasyonunda anahtar role sahip olan hepsidin kronik viral hepatit, siroz ve nakil sonrası hepsidin düzeyindeki değişimin karaciğer fonksiyon testleri ve demir parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hasta popülasyonu, Grup 1: inaktif kronik hepatit B (n=31); Grup 2: kronik hepatit C (n=30); Grup 3: Hepatit C virüs (HCV) veya hepatit B virüsü (HBV) bağlı dekompanse siroz (n=29); Grup 4: HCV ya da HBV nedeniyle dekompanse siroz gelişip karaciğer nakli yapılan hastalar (n=31) olarak dağıtıldı.

Bulgular: Tüm gruplar ele alındığında yaş, cinsiyet, Hb, AST, ALP, GGT, LDH, T. bil; albumin, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, SDBK ve transferrin saturasyonunda (TS) fark saptandı. Kronik inaktif HBV ile kronik HCV hastaları arasında Hb, AST, ALP, albumin ve prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış olup prohepsidin düzeyi HCV olgularında daha fazla bulundu (p<0,05). Dekompense siroz hastaları (Grup 3) ile karaciğer Tx (Grup 4) hastaları karşılaştırıldığında Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, Fe ve TS arasında anlamlı fark bulundu. Prohepsidin düzeyinin özellikle Kronik HCV olgularında daha yüksek olduğu, prohepsidin tüm gruplarda ferritin ile pozitif korelasyon içerisinde olduğu, hemoglobin ile negatif korelasyon içerisinde olduğu saptandı. Ferritin gruplar arası dağılımına bakıldığında en fazla karaciğer nakli yapılan grupta yüksek olduğu, bunu da sırasıyla karaciğer sirozu, HCV grubu ve kronik inaktif HBV hastalarının izlediği görüldü, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,052).

Sonuç: Çalışmamızda HBV veya HCV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda AST/ALT ve prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu nakil sonrası enflamasyonun göstergesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, kronik viral hepatit, prohepsidin

ABSTRACT

Aim: To study changes in hepcidin, a key protein synthesized in the liver, following chronic viral hepatitis, cirrhosis and/or liver transplant, as well as the effect of hepcidin level variation on liver function tests and iron levels.

Materials and Methods: The patient population was distributed as follows: Group 1: inactive chronic hepatitis B (n=31); Group 2: chronic hepatitis C (n=30); Group 3: decompensated cirrhosis linked to hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV) (n=29); Group 4: decompensated HCV- or HBV-related cirrhosis treated by liver transplantation (n=31).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 897 31 07 **E-posta:** ozdemirozlem.md@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2520-5953

Geliş tarihi/Received: 15.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 30.01.2023

Sunulduğu Kongre: Çalışmamız 1. Uluslararası Tıp ve Terapi Kongresi'nde 2-6 Ekim 2019 tarihinde sözlü bildiri olarak kabul edilmiştir.

Results: The following characteristics were unequally distributed among the groups: age, Hb, AST, ALP, LDH, T. bil, albumin, total cholesterol, HDL, serum total iron binding capacity, and transferrin saturation (TS). In the two-group comparison of Groups 1 and 2, significant differences in Hb, AST, AP, albumin, and prohepcidin were observed; the latter was more elevated in HCV patients (Group 2) ($p<0.05$). Comparison between Groups 3 and 4 yielded significant differences in Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, total cholesterol, serum iron, and TS. Prohepcidin was most elevated in Group 2. Prohepcidin level was positively correlated with ferritin and negatively with albumin and Hb in all study groups. The highest concentration of ferritin was encountered in Group 4 patients, who had undergone liver transplant, followed in decreasing order by Group 3, Group 2 and Group 1; however, no statistically significant difference could be established ($p=0.052$).

Conclusion: In our study, a significantly positive correlation between AST/ALT and prohepcidin levels in patients who had liver transplantation caused by HBV or HCV was established. This finding may be an indicator of inflammation after transplantation.

Keywords: Liver transplant, chronic viral hepatitis, prohepcidin

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, demir homeostazında rol oynayan yeni molekülleri tanımlayarak demir metabolizması anlayışımızı artırmıştır. Küçük molekülü bir peptit hormonu olan hepsidin demir metabolizmasına ek olarak bağışıklık ve enflamasyonun düzenlenmesinde görev aldığı keşfedildi. Bu keşif, farklı kalıtsal hemokromatozis (HH) tiplerinin patogenezinin aydınlatılmasına yol açtı ve enflamasyonda anemiye ilişkin patofizyolojik anlayışımızı değiştirdi^{1,2}.

Artmış diyet demir alımına paralel olarak artmış hepsidin sentezinin gözlemlenmesi, hepsidin demir metabolizmasına katkı sağladığı düşüncesini tetiklemiştir. Spesifik rolü, transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliğinin veya fazlalığının etkilerine bakılarak araştırıldı. Sonuçlar, fare hepsidin, bağırsak demir emiliminin, plasental demir taşınmasının ve makrofajlar tarafından demir salgılanmasının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir^{3,4}. Hepsidin sentezi, plazma seviyelerindeki ve dokulardaki demir depolarındaki artışlarla tetiklenir; hepsidin daha sonra makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını artırır. Bu homeostaz, plazma demirinin sabit bir aralıkta kalmasını sağlarken, demirin aşırı emilmesini ve dokuda birikmesini engeller⁵. Hepsidin kısa ömürlü bir hormondur (serum yarılanma ömrü birkaç dakikadır) ve hipoksi, anemi ve demir eksikliği ile karmaşık bir regülasyona maruz kalır. Ana supresör olurken, enflamasyon ve aşırı demir yüklenmesi ana indükleyicilerdir^{6,7}.

Hepsidin ekspresyonu demir eksikliği durumunda artar, aşırı demir yüklenmesi ile azalır⁵. Makrofajlar tarafından intestinal demir emilimi ve demir salınımının negatif düzenlenmesi, onu kronik hastalıklarda anemi patogenezinde doğrudan etkili bir aracı yapar¹. Aynı zamanda intrinsik antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve enflamasyon hepsidin ekspresyonunu uyarır. Karaciğer hepsidin sekresyonunu aşırı demir depolarının varlığı, hipoksi, anemi ve diğer birçok fizyolojik duruma göre düzenler. Bu uyarılara yanıt olarak transferrin reseptörü 2, IL-6 reseptörü, *HFE* geni ve hemojuvelin gibi henüz tam olarak açıklanamayan bazı sinyaller, hepatositlerden hepsidin salgılanmasını etkileyen reseptör mekanizmalarına müdahale eder^{8,9}. Aşırı demir, Fenton'un reaksiyonu yoluyla

serbest radikal oluşumunu, özellikle de yüksek oranda reaktif hidroksil radikallerini indükleyerek lipid, protein ve DNA hasarına yol açar. Mitokondriyal membranlar oksidatif strese duyarlıdır; mitokondriyal disfonksiyon hepatosit hasarına yol açar. Hepatik stellat hücreler de oksidatif stresten etkilenir. Hepatosit hasarı, stellat hücrelerin kollajen üreten hücrelere dönüşmesine katkıda bulunarak fibrozis gelişimine neden olabilir. Demir fazlalığından kaynaklanan reaktif oksijen radikalleri de karaciğer fonksiyonlarını bozan enflamatuvar bir ortam oluşturabilir¹⁰.

Hepatotropik virüsler HBV ve HCV, kronik karaciğer hastalığının, ilerleyici karaciğer fibrozunun, sirozun ve hepatoselüler karsinomun (HCC) ana nedenleri arasındadır. Kronik hepatitin neden olduğu karaciğer hasarının mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da aşırı demir depolarının rolü olduğu bilinmektedir. Farklı yazarlar, kronik hepatit B (CHB) ve C (CHC) olgularında serum ferritin ve demir düzeylerinin ve transferrin saturasyonunun (TS) sıklıkla arttığını göstermiştir^{11,12}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı Gastroenteroloji ve Karaciğer Nakli Poliklinikleri'nde Kasım 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylandı (tarih: 29.09.2010, no: 2010/13-21). Çalışmaya alınan hastalarda CHB veya CHC, dekompanse karaciğer sirozu vardı veya HBV veya HCV nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı.

Çalışma popülasyonu şu şekilde bölünmüştür: İnaktif CHB'si olan hastalar (n=31); CHC'li olanlar (n=30); HBV veya HCV varlığında gelişen dekompanse sirozlu olan hastalar (n=29); ve karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen dekompanse HCV veya HBV ile ilişkili sirozlu olanlar (n=31). Tanı kriterleri şunlardı: HCV enfeksiyonu için, anti-HCV antikoru ve HCV RNA pozitif (+), negatif (-) HBV yüzey antijeni (HBsAg); kronik inaktif HBV enfeksiyonu için, HBsAg (+), anti-HBe (+), HB virüsü (HBV) DNA (-) ve normal karaciğer fonksiyon testleri. Antiviral tedavi alan hastalar, demir eksikliği anemisi tanısı

konan hastalar ve demir replasman tedavisi alan hastalar çalışma için uygun görülmedi.

Ayrıca, Wilson hastalığı veya HH gibi başka kronik hepatit nedenleri olanlar, otoimmün, alkolik veya toksik hepatiti olanlar ve HCC veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya uygun görülmedi.

Prohepsidin serum seviyelerini belirlemek için tescilli ELISA test kitleri (Prohepsidin EIA-4644 DRG Diagnostics, DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya) kullanıldı.

Kurumsal biyokimya laboratuvarında Hb, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Fe, serum TIBC, TS ve ferritin düzeyleri belirlendi; hastaların tıbbi çizelgeleri karaciğer hastalığı açısından retrospektif olarak gözden geçirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences 15.0 istatistik paketi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık eşiği p değeri <0,05 olarak ayarlandı. Örneklem değerlerinin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımın olmaması ve gruplardan birinde 30'dan az hasta olması durumunda parametrik olmayan testlerin uygulanmasına karar verildi. Tanımlayıcı istatistikler, yaş, Hb, albumin, toplam kolesterol, HDL, LDL, Fe, serum TIBC, ferritin ve prohepsidin için ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi, diğer ölçümler için medyan ve aralık verildi. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar anlamlılık açısından Kruskal-Wallis testi ile test edildi; böyle bir önem belirlendiğinde, Mann-Whitney U testi kullanılarak iki grup karşılaştırması yapıldı.

BULGULAR

Çalışmadaki 83 erkek ve 38 kadın 18-70 yaşları arasındaydı. Kaydedilen tüm özelliklerin ve parametrelerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Hb, AST, AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC ve TS açısından anlamlı farklılıklar bulundu.

Grup 1 ve 2'nin iki grup karşılaştırmasında Hb, AST, AP, albumin ve prohepsidin açısından anlamlı fark görüldü; prohepsidin Grup 2'de daha yüksekti (HCV hastaları; p=0,009). Grup 1 (kronik inaktif HBV hastaları) ve 3 (dekompanse sirozlu hastalar) AST, AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC, TS ve ferritin düzeylerinde anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05).

Grup 1 ile Grup 4'ün (karaciğer nakli hastaları) karşılaştırılması, Hb, AP, GGT, T. bil, HDL, Fe ve ferritin açısından anlamlı farklılıklar gösterdi (p<0,05). Ferritin, karaciğer nakli hastalarında en yüksek düzeydeydi.

Grup 2 ve 4 AST, AP, GGT, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC ve TS açısından anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). Grup 1 ve 4 Hb, AP, LDH, T. bil ve albumin açısından farklılık gösterdi (p<0,05). Grup 3 ve 4 arasında (nakledilmemiş ve nakledilmiş dekompanse siroz) Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, Fe ve TS'de anlamlı farklılıklar bulundu (p<0,05).

Prohepsidin düzeylerinin dört grup arasında dağılımı, Tablo 2'de gösterildiği gibi anlamlı bir fark göstermedi, ancak Grup 2'de (CHC olguları) daha yüksek değerler görüldü. Prohepsidin seviyesi, dört grup arasında ferritin ile pozitif ve Hb ile negatif korelasyon gösterdi. HBV veya HCV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda AST ve ALT değerleri ile prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0,046).

Ferritin seviyeleri prohepsidin, Fe, TIBC ve T ile pozitif, albumin ile negatif korelasyon gösterdi. En yüksek ferritin konsantrasyonları, karaciğer nakli yapılmış Grup 4 hastalarında bulundu, bunu azalan sırayla Grup 3 (nakledilmemiş siroz), ardından Grup 2 (HCV) ve Grup 1 (inaktif HBV) izledi; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,052).

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığında aşırı demir depolanması ve bunun karaciğer hasarı ile ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır; prohepsidin keşfi, demir metabolizmasının daha önce belirsiz olan yönlerinin aydınlatılmasına yardımcı oldu. Aoki ve ark.'nın¹³ prohepsidin kronik hepatitin doğal seyrindeki potansiyel rolü üzerinde yaptıkları çalışmada, CHC hastalarında karaciğer hepsidin mRNA ekspresyonu ile hepatik demir seviyeleri ve serum ferritin arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir, ancak karaciğer enflamasyonunun yoğunluğu ve fibrozis evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu yazarlar ayrıca CHC enfeksiyonunda hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi göstermişlerdir; burada salgılanan miktarlarda interferonlar IL-2, IL-4, IL-10, tümör nekroz faktörü-alfa ve γ -interferon hepsidin mRNA ekspresyonunu etkilerken, mRNA seviyeleri hepatik enflamasyon ile ilişkili değildir ve hepatik demir depoları ve serum ferritin ile ilişkilidir. Bu gözlemler, demir depolarına yanıt olarak karaciğer hepsidin sekresyonunun arttığını ve bunun da demir emiliminin azalmasına yol açtığını düşündürmektedir¹³. Demir ve ilgili parametreler Shan ve ark.¹⁴ tarafından 14.462 kişide ölçüldü. Serum ferritin ve Fe düzeylerinin HCV hastalarında karaciğer hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve ferritin düzeyinin ALT, AST ve GGT ile korele olduğunu belirtmişlerdir.

Lee ve ark.¹⁵ HCV, alkolik karaciğer hastalığı ve alkolsüz steatohepatit (NASH) hastalarında serum prohepsidin ve IL-6 düzeylerini karşılaştırdı. Hem prohepsidin hem de IL-6 düzeyleri CHC'li olgularda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek

Tablo 1. Dört gruptaki hastalar için kaydedilen özelliklerin dağılımı

	1. Kronik inaktif HBV (n=31)	2. Kronik HCV (n=30)	3. Karaciğer siroz (n=29)	4. Karaciğer nakli (n=31)	p
Cinsiyet					
E	%61,3	%43,3	%82,8	%87,1	
K	%38,7	%56,7	%17,2	%12,9	
Yaş	51,7±2,56	58,8±1,8	58,6±1,4	51,6±1,9	0,009
Hb (mg/dL)	14,6±0,2	12,5±0,3	11,9±0,3	13,3±0,3	0,001
AST	21 (15-37)	27 (13-140)	44 (13-133)	25 (13-107)	0,001
ALT	21 (12-56)	23 (9-166)	25 (3-154)	23 (8-125)	0,79
AP	70 (31-99)	93 (31-510)	107 (59-315)	134 (63-497)	0,001
GGT	22 (14-64)	23 (8-474)	47 (12-294)	50 (10-305)	0,001
LDH	171 (26-305)	205 (63-399)	202 (112-370)	176 (132-327)	0,018
T. bil	0,6 (0,2-1,5)	0,68 (0,3-2,3)	1,7 (0,8-5,9)	0,9 (0,2-5,7)	0,001
Albumin	4,5±0,05	4,2±0,6	2,7±0,1	4,3±0,07	0,001
T. chol	180±5,6	181±9,4	156±5,9	178±8,7	0,041
HDL	46,6±2,1	48,7±3,2	40,6±3,6	39,6±1,8	0,014
LDL	117±4,3	116±6,4	102±5,3	114±6,5	0,455
Fe	79±3,7	80,7±7,4	88,9±8,9	65±5,5	0,082
TIBG	328±6	348±16	279±15	315±13	0,004
TS (%)	23,7±1,1	24,5±2,3	36,2±4,3	21,7±2,2	0,022
Ferritin	59,8±10,7	128,5±34,8	131,7±25,5	138,6±26,9	0,052
Prohepsidin	91±7,2	116,9±7,4	108,4±7,9	109,9±8,8	0,087

Veriler, ortalama±SD veya medyan (minimum-maksimum) olarak tanımlanmıştır.

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AP: Alkalın fosfataz, GGT: γ-glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, T. bil: Toplam bilirubin, T. chol: Toplam kolesterol, TS: Transferrin saturasyonu (%), E: Erkek, K: Kadın, HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Fe: Demir

Tablo 2. Hasta cinsiyetine göre çalışma gruplarında dağılım

Grup	Erkek	Kadın
Grup 1. Kronik inaktif HBV (n=31)	19	12
Grup 2. Kronik HCV (n=30)	13	17
Grup 3. Siroz (n=29)	24	5
Grup 4. Karaciğer nakli (n=31)	27	4

HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs

bulunurken, alkolik karaciğer hastalığı ve NASH hastalarında bu parametrelerde sağlıklı bireylerle kıyaslandığında farklılık saptanmamıştır.

Başka bir çalışmada Olmez ve ark.¹⁶ plazma prohepsidinin demir ve ilgili parametreler, histolojik aktivite indeksi (HAI) ve karaciğer fibrozis skoru ile korelasyonlarını inceledi. CHC hastalarında prohepsidin düzeyinin HB'ye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer bir sonuç prohepsidin/ferritin oranı için bulunurken, CHC'de prohepsidin düzeyi ile HAI ve fibrozis evresi arasında ters korelasyon mevcuttu; HBV denekleri için böyle bir korelasyon kurulmamıştır. İki grup arasında demir ve prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Literatürle uyumlu olarak, bu çalışma da HCV'de HBV hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksek prohepsidin seviyeleri gösterdi.

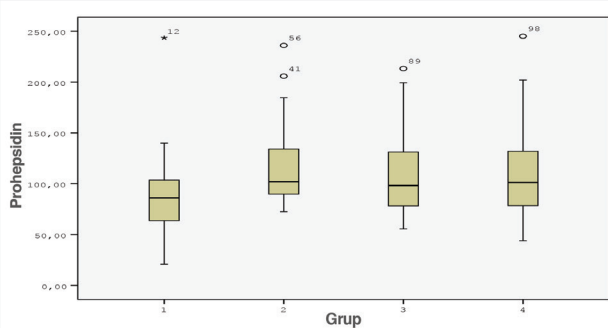
Her iki grupta da prohepsidin ile AST, ALT, AP, GGT, LDH, T. bil veya lipid panel testleri arasında bir korelasyon kanıtlanamadı. Fe, TS ve ferritin seviyeleri de HCV'de daha yüksekti. Karaciğer fonksiyon testleri ve Fe ile ilişkili parametreler arasında bir koordinasyon görünmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Şekil 1'de görüldüğü gibi prohepsidin, Grup 2'de (kronik HCV olguları) en yüksekti. Prohepsidin seviyesi, ferritin ile pozitif korelasyon gösterdi ve karaciğer hepsidinin, demir depolarını temsil eden ferritin artışına yanıt olarak arttığı gösterildi. Ayrıca, sırasıyla pozitif ve negatif akut faz reaktanları olarak karşıt işlevlerini destekleyen prohepsidin ve albumin seviyeleri arasında ters bir ilişki vardı.

Siroz hastalarında gözlenen ferritin yüksekliği ile gelişen hastalık komplikasyonları arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Artan demir yükü ile hepatosit hasarı arasındaki ilişki çeşitli raporlarla gösterilmiştir. Artan hepatik demirin nakil sonrası sonucu olumsuz yönde etkilediği de varsayılmaktadır. Stuart ve ark.¹⁷ siroz nedeniyle organ nakli yapılan 282 hastanın nakil sonrası sonuçlarını incelemiş ve hastaların %37'sinde demir birikimi bulmuşlardır ve demir depolanmasının yaygın karaciğer hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Demir depoları artmış hastalarda HFE gen mutasyonu yaygın bulunmamıştır. Çalışmamızda

özellikle CHC, siroz ve karaciğer nakli hastalarında ferritin düzeyleri yüksekti. Kronik inaktif HBV'de ferritin düzeylerinin HCV ve siroz hastalarından daha düşük olduğu çalışmamızda olduğu gibi, yayınlanmış çalışmalar genellikle kronik inaktif HBV yerine CHB'li hastaları içermektedir. Son iki gruba karşılaştırıldığında, siroz olgularında ferritin seviyeleri HCV grubundan daha yüksekti, bu da ferritin seviyesi ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Détivaud ve ark.¹⁸ karaciğer kanseri (primer veya sekonder) veya karaciğer transplantasyonu nedeniyle ameliyat edilen 36 hastanın tümöral olmayan karaciğer dokularındaki fibrozis düzeyinin, hepsidin mRNA ekspresyonu ve idrar hepsidin düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak, çalışma sonuçları hasta heterojenitesinden ve fibrozis kapsamındaki değişkenlikten etkilenmiştir. Hafif fibrozu olan hastalar analizden çıkarıldığında, sadece zayıf bir korelasyon gözlemlenebildi. Hb konsantrasyonu ile hepatik demir depoları arasında da pozitif bir korelasyon vardı. Çalışmamızda HB veya HC nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastalar, kronik inaktif HBV'si olanlar, HCV'si olanlar ve sirozlu olguların prohepsidin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,087$).

Karaciğer transplantasyonunu takiben anemi intraoperatif kan kaybı, ilaçlar, immün baskılayıcı tedavi, hemoliz, böbrek yetmezliği, aplastik anemi, Graft-versus-host hastalığı (GvHD) ve diğerleri dahil olmak üzere birçok farklı faktöre bağlanmaktadır. Bu tür anemilerin insidansı %4,3 ile %28 arasında değişmektedir. Transplantasyon sonrası aneminin etiyolojisi zaman aralığına göre değişir. Postoperatif 0.-14. günlerde en sık nedenler kanama, sepsis, ilaç ve hemoliz iken, postoperatif 2-6. haftalarda aplastik anemi, ilaç, GvHD, sitomegalovirüs ve parvovirüs B19 görülür. İlk 6 haftadan sonra demir eksikliği, böbrek yetmezliği ve nakil sonrası lenfoproliferatif sendrom ile birlikte ilaçlar önemini korur.¹⁹



Şekil 1. Prohepsidin düzeylerinin farklı hastalık gruplarına göre dağılımı (Grup 1=Kronik inaktif HBV; Grup 2=Kronik HCV; Grup 3=Siroz; Grup 4=Karaciğer nakli)

HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs

Hemoglobin değişiklikleri ancak nakil sonrası ilk 6 ayı takiben dengelenmeye başlar. Bu nedenle çalışmamıza sadece ameliyat sonrası ilk yılını doldurmuş nakil hastaları dahil edildi.

Çalışmalar, düşük serum hepsidin düzeylerinin, alkolik karaciğer sirozu olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir²⁰. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepsidin azaldığı bildirildiğinden, akut karaciğer hasarında hepsidin düzeylerinin düşmesi beklenir^{21,22}. Spivak ve ark.²³ tarafından yapılan bir çalışmada hepsidin, özellikle albumin veya INR gibi bilinen karaciğer fonksiyon parametreleri ile karşılaştırıldığında çok daha kısa yarılanma ömrüne sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akut karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkar. Tersine, transferrin daha belirgin bir enflamasyonla ilişkili bozukluklarda daha iyi bir prediktör olabilir. Özetlemek gerekirse, karaciğer nakli olan hastalarda diğer üç gruba kıyasla ferritin seviyeleri daha yüksekti; ancak, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan, bizim çalışmamızda ise prohepsidin düzeyleri ile hastaların AST ve ALT değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,046$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak sadece albumin ve ferritin ile olan korelasyonu incelendi, ancak CRP, sedimentasyon ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile olan ilişkisi incelenemedi. Ayrıca prospektif bir çalışma olduğu için sağkalım verilerini paylaşamadık.

SONUÇ

Çalışmamızda prohepsidin seviyeleri karaciğer transplantasyonu olan hastalarda kronik inaktif HBV ve sirozu olanlara göre daha yüksekken prohepsidin düzeyleri HCV'li hastalarda daha da yüksekti. Çalışmamız HBV veya HCV için nakil yapılan hastalardaki prohepsidin düzeyleri ile hastaların AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Bu korelasyon, prohepsidin, karaciğer rezerv işlevselliğinin nakil sonrası takibi için bir parametre olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu bulgu nakil sonrası enflamasyonun bir göstergesi olabilir. Karaciğer nakli yapılan hastalarda hepatik demir depoları prognostik bir faktör olabilir. Bu çalışma, karaciğer naklini takiben Fe metabolizmasında önemli bir faktör olan prohepsidin rolü üzerine öncü bir çalışmaydı. Karaciğer transplantasyonunu takiben prohepsidin rolünü daha fazla aydınlatmak için demirle ilişkili parametreler ve prohepsidin düzeyleri hakkında ileriye dönük, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylandı (tarih: 29.09.2010, no: 2010/13-21).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ö, T.Ü., F.D., S.K., Konsept: Ö.Ö, M.A., P.T.T., A.B., T.Ü., F.D., S.K., Dizayn: Ö.Ö, M.A., P.T.T., A.B., T.Ü., F.D., S.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ö, P.T.T., F.Y., A.B., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ö, P.T.T., F.Y., A.B., Literatür Arama: Ö.Ö, M.A., T.Ü., F.D., S.K., Yazan: Ö.Ö, M.A., S.K.

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

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

KAYNAKLAR

1. Murali AR, Gupta A, Brown K. Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2018;48:30-41.
2. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood.* 2012;120:3829-36.
3. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest.* 2007;117:1933-9.
4. Agarwal AK, Yee J. Heparin. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:298-305.
5. Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, Powers AS, Gonen S, Schneider S, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature.* 2020;586:807-11.
6. Ruchala P, Nemeth E. The Pathophysiology and Pharmacology of Heparin. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35:155-61.
7. Sangkhav V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. *Adv Nutr.* 2017;8:126-36.
8. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006;108:3204-9.
9. Hugman A. Heparin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:75-83.
10. Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, Milani S, Ridolfi F, Salzano R, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology.* 2005;41:1074-84.
11. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6:541-52.
12. Piperno A, D'Alba R, Fargion S, Roffi L, Sampietro M, Parma S, et al. Liver iron concentration in chronic viral hepatitis: a study of 98 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:1203-8.
13. Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, Brandhagen D, Burritt MF, Bowlus CL. Liver hepcidin mRNA correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:71-4.
14. Shan Y, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Infect Dis.* 2005;40:834-41.
15. Lee SH, Jeong SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, et al. Serum prohepcidin levels in chronic hepatitis C, alcoholic liver disease, and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2010;16:288-94.
16. Olmez OF, Gurel S, Yilmaz Y. Plasma prohepcidin levels in patients with chronic viral hepatitis: relationship with liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:461-5.
17. Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, Lynch SV, Purdie DM, Kerlin P, et al. Increased hepatic iron and cirrhosis: no evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:1200-7.
18. Détévaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troade MB, Leroyer P, et al. Heparin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood.* 2005;106:746-8.
19. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl.* 2004;10:165-73.
20. Nahon P, Nuraldeen R, Rufat P, Sutton A, Trautwein C, Strnad P. In alcoholic cirrhosis, low-serum hepcidin levels associate with poor long-term survival. *Liver Int.* 2016;36:185-8.
21. Tan TC, Crawford DH, Franklin ME, Jaskowski LA, Macdonald GA, Jonsson JR, et al. The Serum Heparin:Ferritin Ratio Is a Potential Biomarker for Cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:1391-9.
22. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the Diagnosis of Iron Disorders. *Blood.* 2016;127:2809-13.
23. Spivak I, Arora J, Meinzer C, Durkalski-Mauldin V, Lee WM, Trautwein C, et al. Low Serum Heparin Is Associated With Reduced Short-Term Survival in Adults With Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2019;69:2136-49.



Metastatik Akciğer Kanseri Hastalarında Depresyon ile Enflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki

The Relationship Between Depression and Inflammation Markers in Patients with Metastatic Lung Cancer

İpek ÖZÖNDER ÜNAL¹, Atakan TOPÇU²

¹Tuzla Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri hastalarında sistemik enflamasyonun rolü bilinmektedir. Kanser hastalarında depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisi hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini artırabilmektedir. Bu çalışmada *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda enflamatuvar belirteçler ile depresyon arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında yeni tanı alan *de novo* metastatik akciğer kanseri 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların temel özellikleri, laboratuvar bulguları ve Beck Depresyon Envanteri (BDI) kemoterapi öncesi vizitte değerlendirildi.

Bulgular: Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SII) BDI'ye göre depresyon saptanan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. NLR, PLR, C-reaktif protein/lenfosit oranı ve SII değerleri, BDI puanları ile pozitif korelasyon gösterdi. NLR için 3,63, PLR için 173 ve SII için 1208 değerlerinin depresyonu saptamak için cut-off değer olarak kullanılabileceği saptandı.

Sonuç: Onkolojik değerlendirme sırasında biyopsikososyal yaklaşım hastalığın prognozu açısından önemli olmakla birlikte, kanserin yaşamı tehdit eden ana hastalık olması, hastanın ek bir isteği olmadıkça klinisyenlerin rutinde depresyon taraması yapmasını güçleştirmektedir. Tanı anında ölçülen rutin laboratuvar değerleri ile olası depresyon riskinin önceden tahmin edilmesi hastaların tedavi süreçlerine önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, enflamasyon, akciğer kanseri

ABSTRACT

Aim: The role of systemic inflammation in lung cancer patients is known. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders, especially depression, can increase patients' adherence to treatment and life quality. We aimed to investigate the relationship between inflammatory markers and depression in patients with *de novo* metastatic lung cancer.

Materials and Methods: Sixty-six patients newly diagnosed with *de novo* metastatic lung cancer between January and December 2021 were included in our study. Baseline characteristics, laboratory findings, and the Beck Depression Inventory (BDI) of patients were evaluated at the pre-chemotherapy visit.

Results: Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SII) were significantly higher in the group with depression. NLR, PLR, C-reactive protein to lymphocyte ratio and SII values showed a positive correlation with BDI scores, indicating depression. It was determined that the values of 3.63 for NLR, 173 for PLR and 1208 for SII could be used as cut-off values to detect depression.

Conclusion: Although the biopsychosocial approach is important in terms of disease prognosis during oncological evaluation, cancer remains the main life-threatening disease, making it difficult for clinicians to screen for depression unless the patient has an additional request. Predicting the possible risk of depression via common laboratory values measured at the time of diagnosis will significantly contribute to the treatment process of the patients.

Keywords: Depression, inflammation, lung cancer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İpek ÖZÖNDER ÜNAL, Tuzla Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 573 91 94 E-posta: ipekonzonder@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3509-0061

Geliş tarihi/Received: 16.01.2023 Kabul tarihi/Accepted: 31.01.2023

GİRİŞ

GLOBOCAN'a göre dünyada en sık görülen ikinci kanser akciğer kanseridir (%11,4), bunu meme kanseri (%11,7) takip etmektedir. Dünyada ölüme neden olan kanserler arasında (%18) ilk sırada yer almaktadır¹. Metastatik (Evre 4) akciğer kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yüzde beşin altındadır². Bir meta-analizde kanser hastalarında majör depresyon sıklığı %15, anksiyete oranı ise %10 olarak bulunmuştur³. Sıklığı kanserin türüne göre değişmekle birlikte en yüksek anksiyete ve depresyon oranları akciğer kanserinde görülmektedir. Metastatik hastaların prognozu kötü olduğundan, tanı anından itibaren bu hastalar anksiyete ve depresyon eğilimi gösterirler⁴. Kanser tanısı ve tedaviye başlanması bireyin ve ailenin fiziksel, duygusal, sosyal ve ekonomik dengelerini bozmakta, yaşamdan doyum almalarını engellemekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Metastatik hastalarda depresyonun varlığı daha kötü sağkalımı öngördüğünden, yönetilmeyen psikososyal zorlukların kanser tedavisi için önemli etkileri olabilir⁴⁻⁶.

Kanser ve enflamasyonun birbiriyle ilişkili olduğu ve hücrel immün sistemin enflamasyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir⁷. Literatürde yapılan çalışmalar, enflamasyon yanıtının depresyonda rol oynayan nörotransmisyon ve nöroendokrin yolları değiştirebileceğinin de altını çizmektedir. Ek olarak, son çalışmalar romatolojik hastalıkların ve proenflamatuvar belirteçlerdeki artışın daha yüksek depresyon riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^{8,9}.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), C-reaktif protein-lenfosit oranı (CRP/L), nötrofil-lenfosit-trombosit oranı (NLPR) ve sistemik enflamasyon yanıt indeksi (SII) tam kan sayımı testinden elde edilebilecek biyobelirteçlerdir. Depresyon enflamasyonla ilişkili bir psikiyatrik bozukluk olduğundan, NLR, PLR gibi enflamasyon belirteçleri ve depresyon arasındaki ilişki de çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır, ancak depresyon ile NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar tartışmalıdır^{10,11}. Çalışmalar, kanser ve diğer kronik tıbbi hastalıkları olan hastalarda depresyonun enflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{12,13}. Akciğer kanseri hastalarında depresyonun tanımlanmasının önemi, hastalık sonucunu iyileştirmek için gerekli olabilir. Depresyonu taramak için yapılan tüm çabalara rağmen, depresyon hala yetersiz bir şekilde tedavi edilmektedir¹⁴.

Hastaların kansere yükledikleri anlamlar ve hastalığı algılama şekilleri kansere yanıtı etkilemekte, tedavi uyumunu bozmakta, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetlerini artırmakta ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir. Tüm kanser türleri arasında en yüksek depresyon oranlarından birine neden olan (%16-29)^{4,15,16}, *de novo* tanımlı metastatik akciğer kanseri hastalarında enflamatuvar belirteçler ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu ve Örneklem

Çalışmamıza yeni metastatik (Evre 4) akciğer kanseri tanısı almış 66 hasta dahil edildi (Şekil 1). Ocak ve Aralık 2021 tarihleri arasında Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nden kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri arasında 18≥ yaş, gönüllülük ve yazılı bilgilendirilmiş onam verme isteği yer aldı. Kanser teşhisi konmadan önce psikiyatrik bozukluk öyküsü olan, demans veya başka herhangi bir organik nörolojik bozukluk öyküsü olan, Eastern Cooperative Oncology Group >2 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yeni teşhis edilmiş *de novo* metastatik akciğer kanseri olan hastaların temel özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve Beck Depresyon Envanteri (BDI) kemoterapi öncesi ziyarette değerlendirildi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu, bu kesitsel çalışmayı 22.09.2020 tarihinde 16/330 referans numarası ile onayladı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Tüm hastalar katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay verdi.

Beck Depresyon Envanteri

Yirmi bir sorudan ve 0 ile 3 arasında puanlama sisteminden oluşmaktadır. Bireylerin yaşadığı depresyonun şiddeti, ölçekten alınan yüksek puanlarla belirlenmektedir. Her soru 0-3 puan aralığında puanlanır ve 0 ile 63 arasında değişen sonuçlar elde edilir¹⁷. BDI'nin Türkçeye uyarlaması için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır¹⁸. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesim noktası 17'dir. Ölçekten alınan 17 ve üzeri puanların tedavi gerektirebileceği belirlenmiştir. Depresif bozuklukların %90'dan fazlasını ayırt edebildiği belirtilmiştir¹⁹. Çalışmamızda Hisli'nin¹⁸ önerdiği kesim puanlarına göre kesme puanı 17 olarak hesaplandı.

Laboratuvar Bulguları ve Enflamasyon Belirteçleri

Kanser hastalarından tedavinin değerlendirilmesi için rutin olarak istenen kan tetkiklerinin sonuçları laboratuvar bulgularından elde edildi. Kemoterapi öncesi kan testleri incelendi.

NLR=Nötrofil/lenfosit sayısı, PLR=Trombosit/lenfosit sayısı, NLPR=Nötrofil/(lenfosit × trombosit sayısı), CRP/L=C-reaktif protein seviyeleri/lenfosit sayısı, SII=Trombosit × nötrofil/lenfosit sayısı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 programı (SPSS, IBM Inc. IL, ABD) kullanılmıştır. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis değerleri ile değerlendirildi. Normal dağılım verileri, analitik değerlendirmede ortalama ve standart sapmalarla verildi. Normal dağılmayan veriler medyan ve minimum-

maksimum değerlerle sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip iki bağımsız grubu karşılaştırmak için Student's t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi yapıldı. Ayrıca akciğer kanserli hastalarda depresyonu yordayan faktörleri belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile, kanser hastalarında depresif semptomlar için NLR, PLR, NLPR, CRP/L ve SII kesim değerleri araştırıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuz 66 *de novo* metastatik akciğer kanseri hastasından (ortalama yaş $61,97 \pm 10,74$ yıl) oluşuyordu. Erkek/Kadın (E/K) oranı 55/11 idi. Bireylerin eğitim düzeyleri incelendiğinde 61'inin (%92,4) ilkokul, ortaokul veya lise mezunu olduğu, 5'inin (%7,6) üniversite mezunu veya doktora derecesi olduğu belirlendi. Ayrıca 8 (%12,1) hastanın kırsal kesimde, 58 (%87,9) hastanın ise şehir merkezinde yaşadığı belirlendi. Hastaların 43'ünde (%65,2) önceden bilinen bir kronik hastalık mevcuttu ve 13'ünde (%19,7) polifarmasi vardı. Klinik olarak anlamlı depresyon, ortalama BDI puanı $17,14 \pm 9,52$ ile %45,5 (BDI ≥ 17) ile desteklendi. Histolojik tipe göre 20 (%30,3) hastada küçük hücreli akciğer karsinomu, 46 (%69,7) hastada küçük hücreli akciğer dışı kanser vardı. Altmış (%90,9) hasta sigara içiyordu, 23 (%34,8) hastada ise alkol

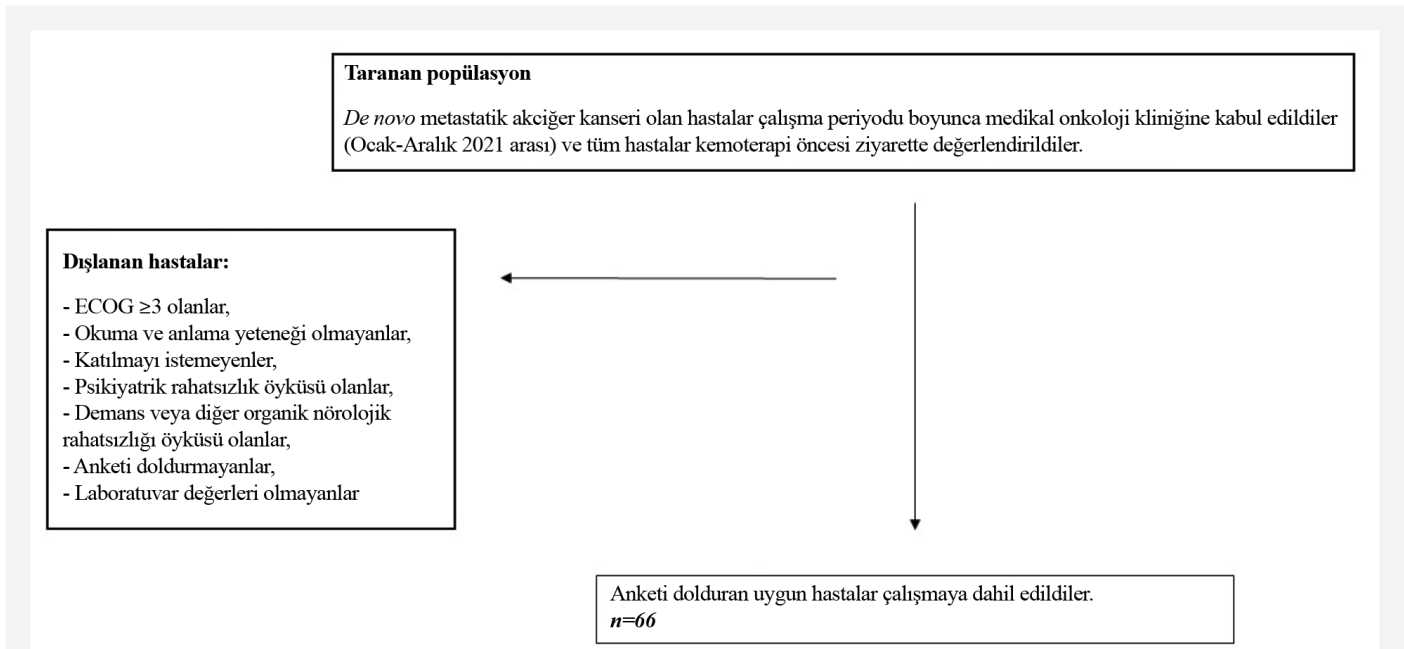
kullanım öyküsü vardı. Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Altmış altı hasta BDI skoru <17 ve ≥ 17 olan depresyon hastası olarak iki alt gruba ayrıldı. Depresyonu olan hastalarda, depresyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha yüksek NLR [2,88 (1,13-14,12) - 4,37 (1,29-23,51), $p=0,006$], PLR [0,15 (0,06-0,71) - 0,21 (0,07-1,12), $p=0,007$] ve SII [962 (205-3650) vs 1510 (344-6173), $p=0,002$] saptandı (Tablo 1).

Spearman korelasyon analizi, BDI puanları ile NLR ($r=0,298$, $p=0,015$), PLR ($r=0,308$, $p=0,012$), CRP/L ($r=0,254$, $p=0,039$) ve SII ($r=0,353$, $p=0,004$) arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu ortaya koydu (Tablo 2).

Literatürde kanser hastalarında depresyon için paylaşılan ve onaylanmış bir NLR kesim değeri bulunmadığından, çalışma verilerimizi dikkate alarak 3,5 değerini medyan NLR'ya yakın değerlendiriyoruz. Tek değişkenli analiz sonuçları, depresyon ile NLR >3,5 [olasılık oranı (OR): 3,06, %95 güven aralığı: 1,12-8,37, $p=0,030$] ve daha yüksek SII değerleri (OR: 1,001, %95 güven aralığı: 1,00-1,01, $p=0,014$) gibi çeşitli risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu ortaya koydu (Tablo 3).

Metastatik akciğer kanseri hastalarında yapılan ROC eğrisi analizinde NLR, PLR, SII gibi enflamasyon belirteçleri depresyon ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkiliydi (Şekil 2). Kesim, duyarlılık, özgüllük ve AUC değerleri Tablo



Şekil 1. Hasta seçim sürecinin akış şeması

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

4'te gösterilmektedir. SII, depresyonu saptamak için en yüksek AUC değerine sahipti (AUC=0,725, kesim >1208,8, p=0,002, duyarlılık %63,3, özgüllük %63,9).

TARTIŞMA

NLR, PLR ve SII değerleri depresyonlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. NLR, PLR, CRP/L ve SII değerleri, depresyonu gösteren BDE puanları ile pozitif korelasyon

gösterdi. NLR değerine bakıldığında, NLR değerinin 3,5'in üzerinde olmasının depresyonu yordadığı, SII değerindeki artışın da depresyon varlığını yordadığı belirlendi. Bu nedenle *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda depresyonu saptamak için NLR için 3,63, PLR için 173 ve SII için 1208 değerlerinin kesim değer olarak kullanılabileceği belirlendi.

Sonuçlarımız, depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında nötrofil sayısında anlamlı bir fark göstermezken,

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

		BDI <17	BDI ≥17	p
Yaş		62,7±10,92	61,1±10,7	0,56
Cinsiyet	Kadın Erkek	3 (%8,3) 33 (%91,7)	8 (%26,7) 22 (%73,3)	0,04
Medeni durum	Bekar Evli	6 (%16,7) 30 (%83,3)	6 (%20,0) 24 (%80,0)	0,73
Eğitim	İlkokul veya lise üniversite veya PhD	32 (%88,9) 4 (%11,1)	29 (%96,7) 1 (%3,3)	0,37
Sigara içme durumu	Evet Hayır	33 (%91,7) 3 (%8,3)	27 (%90,0) 3 (%10,0)	1,00
Alkol	Evet Hayır	15 (%41,7) 21 (%58,3)	8 (%26,7) 22 (%73,3)	0,20
Ailede akciğer kanseri öyküsü	Evet Hayır	5 (%13,9) 31 (%86,1)	2 (%6,7) 28 (%93,3)	0,44
En az ≥1 komorbidite	Evet Hayır	23 (%63,9) 13 (%36,1)	20 (%66,7) 10 (%33,3)	0,81
Polifarmasi	Evet Hayır	8 (%22,2) 28 (%77,8)	5 (%16,7) 25 (%83,3)	0,57
Yaşanılan yer	Merkez Kırsal bölge	33 (%91,7) 3 (%8,3)	25 (%83,3) 5 (%16,7)	0,45
Kilo kaybı (>%10)	Evet Hayır	14 (%38,9) 22 (%61,1)	16 (%63,3) 14 (%46,7)	0,24
Histolojik sınıflandırma	Küçük hücreli Küçük hücreli olmayan	11 (%30,6) 25 (%69,4)	9 (%30,0) 21 (%70,0)	0,96
	Tüm hastalar (n=66)	BDI <17 (n=36)	BDI ≥17 (n=30)	p
BDI	17,14±9,52	9,83±4,04	25,9±6,16	
Hb (g/dL)	12,90 (8,60-16,60)	13,10 (8,60-16,60)	12,80 (9,30-16,20)	0,49
TNC (×10 ³ /μL)	6064 (2500-18100)	5550 (2500-16400)	6640 (3800-18100)	0,13
TPC (×10 ³ /μL)	300 (95-484)	286 (124-482)	342 (95-484)	0,18
TLC (×10 ³ /μL)	1800 (250-3800)	2200 (250-3700)	1500 (400-3800)	0,03
CRP (mg/L)	19,90 (0,20-150,00)	17,5 (0,20-150,0)	21,0 (0,20-149)	0,40
Albumin (mg/dL)	4,05 (3,10-5,00)	4,15 (3,10-5,00)	3,90 (3,20-5,00)	0,09
NLR	3,37 (1,13-23,51)	2,88 (1,13-14,12)	4,37 (1,29-23,51)	0,006
PLR	0,17 (0,06-1,12)	0,15 (0,06-0,71)	0,21 (0,07-1,12)	0,007
NLPR	0,01 (0-0,25)	0,01 (0-0,08)	0,01 (0,005-0,25)	0,06
CRP/L	0,01 (0-0,60)	0,01 (0-0,60)	0,01 (0-0,24)	0,21
SII	1177 (205-6173)	962 (205-3650)	1510 (344-6173)	0,002

Sayılar ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya n'yi (%) belirtmektedir.

CRP: C-reaktif protein, CRP/L: CRP-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil-lenfosit, trombosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi, BDI: Beck Depresyon Envanteri

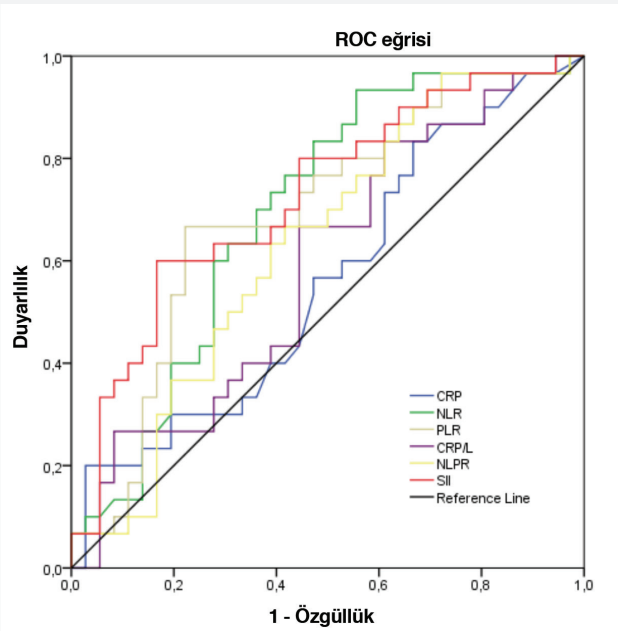
depresif hasta grubunun lenfosit düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. NLR'nin önemini vurgulayan bir çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde depresyon hastalarında lenfosit sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Öte yandan, çalışmamızla farklı bir şekilde, nötrofil sayısı daha yüksekti²⁰. Nötrofil veya lenfosit ile ilişkili enflamasyonu ayrı ayrı değerlendirmek zor olabilir ve bu da enflamasyonda NLR, PLR, CRP/L veya SII'yi değerlendirme ihtiyacını desteklemektedir.

Sonuçlarımız, daha yüksek depresyon puanlarının, artan NLR, PLR, CRP/L ve SII seviyeleri ile tespit edilebilen artmış enflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, günümüzde klinisyenler için ilgi çekici bir alan olan kanser hastalarında veya diğer popülasyonlarda NLR ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. McFarland, NLR ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir²¹. Ayrıca majör depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı bireylere göre NLR ve PLR düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir^{22,23}. Şiddetli depresyonu olan hastaların PLR'si, diğer depresyon tipleri (psikotik özellikleri olmayan vb.) olan hastalardan daha yüksek bulundu, ancak farklı depresyon türleri arasında NLR'lerde anlamlı bir fark yoktu²⁴. Demir ve ark.²⁰ depresyonlu hastalarda NLR'nin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermişler ve böylece daha yüksek NLR değerlerinin enflamasyonun

depresyon etiyolojisinde kritik rol oynadığı yaklaşımını desteklediğini belirtmişlerdir. Bir çalışma, hemoglobin, RDW ve NLR değerleri için düzeltme yapıldıktan sonra, RDW ve NLR'nin hemoglobinden bağımsız olarak depresyonla ilişkili olduğunu bulmuştur²⁵.

NLR, iki farklı bağışıklık yolağına aracılık eden iki tür hücre sayımı ile hesaplanır. Fagositik ve apoptotik fonksiyonlu nötrofile sahip olmak, bağışıklığın birinci basamağında rol oynar²⁶. Spesifik enflamasyon mediatörleri olarak lenfositler, düzenleyici veya koruyucu etkileri ile konak savunma mekanizmalarında önemli rol oynarlar. NLR her iki immün yanıtı da kapsadığından, tek başına nötrofil ve lenfosit sayımlarından daha prediktif ve değerli olması beklenmektedir²⁴. Proenflamatuvar sitokinlerin üretimi ile artan nötrofil seviyeleri ve azalan lenfosit seviyeleri, farklı enflamatuvar süreçlerde NLR değerlerinin yükselmesine neden olur. PLR başka bir potansiyel ve ölçülmesi kolay parametredir²⁷. Birinci basamak immün yanıtta trombositler, endoteliumun geçirgenliğini, nötrofillerin, makrofajların ve diğer araçların migrasyonunu düzenler. Glutamat ve serotonin yolları ve diğer proenflamatuvar moleküller, aktive trombositlerden kaynaklanır ve böylece trombositlerin fonksiyonu modüle edilir, bu da duygudurum bozukluklarıyla sonuçlanan patofizyolojide değişikliklerle sonuçlanır^{28,29}. Yukarıda belirtilen bir meta-analiz, majör depresyon ve duygudurum bozukluğu olan hastalarda NLR ve PLR düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir²⁶. Başka bir çalışmada, yüksek NLR düzeylerinin kadın grubunda depresif belirtilerle bağımsız olarak ilişkili olduğu, ancak erkeklerde olmadığı ortaya konmuştur³⁰.

Yeni bir biyobelirteç olarak keşfedilen CRP/L oranının potansiyel kullanımı dikkatimizi çekmiştir³¹. Bu nedenle,



Şekil 2. Depresyon için enflamasyon belirteçlerinin ROC eğrisi analizi (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17)

CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Tablo 2. Beck Depresyon Envanteri puanları ile laboratuvar bulguları arasında Spearman korelasyon analizi

	r	p değeri
Hb (g/dL)	-0,212	0,087
Albumin (mg/dL)	-0,249*	0,044
TLC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0,233	0,060
TNC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,144	0,248
TPC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,167	0,181
CRP (mg/L)	0,239	0,054
NLR	0,298*	0,015
PLR	0,308*	0,012
CRP/L	0,254*	0,039
NLPR	0,193	0,121
SII	0,353**	0,004

r: Spearman's Rho, *p<0,05, **p<0,01; CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil-lenfosit, trombosit oranı, PLR: Trombosit-lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

gerçek yaşam verilerini sunan önemli bir çalışma olarak, CRP/L oranı ile depresyon arasındaki ilişkiyi inceledik, çalışmamızda CRP/L düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulduk. Ancak tek değişkenli analiz sonuçlarına göre CRP/L'nin depresyon için bir risk faktörü olmadığı ya da ROC analizi sonuçlarına göre depresyon riskinin varlığına ışık tutacak bir kesim değerine ulaşamadığı görüldü. İlişkiyi netleştirmek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda son araştırmalarla uyumlu olarak yüksek SII değerlerinin depresyon için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Wang ve ark.³² sosyo-demografik ve klinik özellikler için düzeltme yapıldıktan sonra, yüksek SII düzeylerinin diyabetli hastalarda depresyon için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 3. De novo metastatik akciğer kanseri hastalarında hasta özellikleri ile depresyon (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17) arasındaki potansiyel ilişkilerin tek değişkenli analizi

	Tek değişkenli regresyon analizi			
	OR	Alt	Üst	p değeri
Erkek-kadın cinsiyeti	4,00	0,95	16,7	0,06
Yaş	0,99	0,94	1,03	0,56
Medeni durum (bekar vs. evli)	1,25	0,36	4,37	0,73
Eğitim (ilkokul veya lise vs. üniversite veya PhD)	3,62	0,38	34,3	0,26
Yaşanılan yer (kırsal alan vs. şehir merkezi)	0,45	0,09	2,08	0,31
Kilo kaybı ($>10\%$) (evet vs. hayır)	1,80	0,67	4,79	0,24
Sigara içme (her zaman vs. asla)	0,82	0,15	4,39	0,82
Alkol (evet vs. hayır)	0,51	0,18	1,45	0,21
Ailede akciğer kanseri öyküsü	0,44	0,08	2,47	0,35
En az ≥ 1 komorbidite (evet vs. hayır)	1,13	0,41	3,12	0,81
Polifarmasi (evet vs. hayır)	0,70	0,20	2,42	0,57
Histolojik sınıflandırma (küçük hücreli vs. küçük hücreli olmayan)	1,02	0,35	2,94	0,96
Hb (g/dL)	0,092	0,71	1,19	0,52
TNC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,00	1,00	1,05	0,15
TPC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,01	0,99	1,01	0,21
TLC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,99	0,99	1,00	0,039
CRP (mg/L)	1,01	0,99	1,02	0,43
Albumin (mg/dL)	0,37	0,12	1,11	0,08
NLR ($>3,5$ vs. $<3,5$)	3,06	1,12	8,37	0,030
PLR	1,00	0,99	1,01	0,11
CRP/L	0,58	0,01	195,0	0,86
NLPR	0,66	0,00	1,12	0,19
SII	1,001	1,00	1,01	0,014

OR: Olasılık oranı, CRP: C-reaktif protein, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, Hb: Hemoglobin, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, TLC: Toplam lenfosit sayısı, TNC: Toplam nötrofil sayısı, TPC: Toplam trombosit sayısı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Tablo 4. De novo metastatik akciğer kanseri hastalarında depresyonun (Beck Depresyon Envanteri ≥ 17) ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi

	AUC	p değeri	Alt sınır	Üst sınır	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %
CRP	0,56	0,403	0,42	0,700			
NLR	0,696	0,006	0,568	0,824	$>3,63$	63,3	63,9
PLR	0,693	0,007	0,563	0,822	>173	66,7	66,7
CRPL	0,59	0,212	0,452	0,728			
NLPR	0,632	0,066	0,498	0,767			
SII	0,725	0,002	0,601	0,849	$>1208,8$	63,3	63,9

AUC: Eğri altındaki alan, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, CRP/L: C-reaktif protein-lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil lenfosit-trombosit oranı, SII: Sistemik enflamasyon yanıt indeksi

Klinik Çıkarımlar

NLR, PLR, CRP/L ve SII, rutin olarak kullanılan laboratuvar bulguları ile kolay ve ucuz bir şekilde hesaplanabilmektedir. Onkolojik değerlendirme sırasında biyopsikososyal yaklaşım hastalığın prognozu açısından önemli olmakla birlikte, kanserin yaşamı tehdit eden başlıca hastalık olmaya devam etmesi, hastanın ek bir isteği olmadıkça klinisyenlerin depresyon taraması yapmasını zorlaştırmaktadır. Tanı anında ölçülen rutin laboratuvar değerleri ile olası depresyon riskinin öngörülmesi hastaların tedavi süreçlerine büyük katkı sağlayacaktır. Hastaların tanı ve tedavi süreçleri ile yaşam kaliteleri depresyon düzeylerinden olumsuz etkilendiğinden, kanser tedavisi gören bireylerin depresyon açısından taranabilmesi ve risk altındaki hastaların psikososyal sorunlarına müdahale edilebilmesi için erken dönemde destek ihtiyacının belirlenmesi önemlidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma metastatik akciğer kanserli hastalarda NLR, PLR, NLPR, CRP/L ve SII ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran, gerçek yaşam verilerini sunan önemli bir çalışmaydı. Ancak çalışmamızda bazı kısıtlılıklarımız vardı. Tek merkeze başvuran hastalar dahil edildi. Ayrıca bu çalışmanın küçük bir örnekleme vardı. Bu alan için değerli bilgiler sağlarken, daha fazla hastaya ulaşmak kesin sonuçlara varmamıza yardımcı olabilir. Son olarak, çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel ilişkileri iyi açıklayamadı. Hastaların sosyo-demografik, klinik özellikleri ve kanser durumu, *de novo* metastatik akciğer kanserli hastalarda depresyon ve enflamasyon süreçlerini etkileyebilir. Bu nedenle, bu faktörlerin bağımsız olarak ele alınamayacağına inanıyoruz. Daha büyük klinik örneklerle boyutsal çalışmalar daha kapsamlı bulgular sağlayabilir.

SONUÇ

Çalışmamız, yüksek NLR, PLR, CRP/L ve SII'nin metastatik kanserli hastalarda daha yüksek depresyon düzeyleri için prediktif bir faktör olabileceğini ortaya koydu. Sonuçlarımız, bir dizi depresyon nedeniyle değiştirilmiş bir enflamasyon sürecinin önemini vurgulayabilir. Mevcut çalışma, kanser hastalarında depresyonu göstermek için NLR, PLR, CRP/L ve SII gibi enflamatuvar belirteçlerin tanısallık gücünü değerlendiren gerçek yaşam verileriyle birlikte önemli bir çalışmaydı. Kanser hastalarının yönetimi, tedaviye yanıt üzerindeki iyileştirici etkisine ilişkin olarak hastalara psikolojik destek sağlamaya da odaklanmalıdır. Depresyon varlığının saptanması veya yüksek depresyon riski taşıyan hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır ve klinisyenler tarafından enflamatuvar belirteçlerin taranması yoluyla ümit verici bir şekilde kolaylıkla yapılmaktadır.

Teşekkür

Yazarlar, çalışma süresince yardımlarından dolayı Dr. Ayşe İrem YASİN ve Dr. Zehra SUCUOĞLU İŞLEYEN'e içtenlikle teşekkür ederler.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu, bu kesitsel çalışmayı 22.09.2020 tarihinde 16/330 referans numarası ile onayladı.

Hasta Onayı: Tüm hastalar katılım için yazılı bilgilendirilmiş onay verdi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama - Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazan: İ.Ö.Ü., 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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016. National Cancer Institute, Bethesda, 2020.
3. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361:1415.
4. Choi S, Ryu E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27.
5. Chan CW, Chair SY, Chui YY. End of life experience of symptom cluster and their management in Hong Kong chinese patients with lung cancer who receive palliative radiotherapy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2009;12:361-8.
6. Lee J. Physiologic and psychologic adaptation to exercise interventions in lung cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021;29:2863-73.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
8. Köhler-Forsberg O, Buttenschön HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun*. 2017;62:344-50.
9. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48.
10. Usta MB, Aral A, Bozkurt A, Sahin B, Karabekiroglu K. Examination of neutrophil, platelet, and monocyte-lymphocyte ratios in adolescents with bipolar disorder-manic episode and depression. *Dusunen Adam J Psychiatr Neurol Sci*. 2019;32:328-33.

11. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:81-6.
12. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86.
13. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1075-91.
14. Caruso R, GiuliaNanni M, Riba MB, Sabato S, Grassi L. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:33.
15. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23:121-30.
16. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011;12:160-74.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
18. Hisli N. A study on the validity of Beck Depression Inventory. *Türk Psikol Derg* 1988;22:118-26.
19. Sahin NH. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliliği Üzerine bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi*. 1988;6:118-26.
20. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253-8.
21. McFarland DC. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Lung Cancer: Implications for Depressive Symptoms and Survival. *Clin Oncol Res*. 2020;3.
22. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. *Neurol Ther*. 2016;5:27-33.
23. Zhou D, Wang J, Li X. The Platelet-Lymphocyte Ratio Associated with Depression in Diabetes Patients in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Gen Med*. 2021;14:7825-32.
24. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332-5.
25. Peng YF, Zhong SM, Luo B, Qin YH, Wei YS. Evaluation of red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3242-6.
26. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84:229-36.
27. Ataç Uçar C, Gökçe Çokal B, Ünal Artık HA, İnan LE, Yoldaş TK. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes. *Neurol Sci*. 2017;38:287-93.
28. Wachowicz B. Blood platelet as a peripheral cell in oxidative stress in psychiatric disorders. In: *Studies on psychiatric disorders*. Humana Press, New York, NY, 2015; 327-53.
29. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyuçok E, et al. Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53:317-20.
30. Meng G, Wang L, Wang X, Chi VTQ, Zhang Q, Liu L, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and depressive symptoms among Chinese adults: a population study from the TCLSIH cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:76-82.
31. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93:5555-9.
32. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression. *Clin Interv Aging*. 2021;16:97-105.



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği ve Kardiyak Otonomik Fonksiyonlara Etkisi

The Effect of Methylphenidate Treatment on Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Özgür KIZILCA¹, Saliha BAYKAL²

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) en sık görülen çocukluk çağı psikiyatrik hastalığıdır. Psikostimülan ilaçlar tedavi rejiminde sık kullanılmaktadır. İlaçların olası kardiyak yan etkileri endişe vericidir. Çalışmamızda metilfenidat (MPH) tedavisi alan DEHB hastalarında kalp hızı değişkenliği (HRV) ile olası kardiyak otonomik etkileri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: MPH tedavisi alan DEHB hastalarda HRV parametrelerindeki değişikliği ölçmek için retrospektif bir tedavi öncesi-sonrası çalışma tasarımı kullandık. DEHB tanısı alan toplam 49 hasta (ortalama yaş, 8,3±2,5 yıl) ve cinsiyet ve yaşları eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş, 8,2±2,7 yıl) incelendi. Hastalara MPH tedavisi öncesi ve tedavinin birinci ayında ve kontrol grubuna 24 saat ritim Holter kayıtları yapılarak bilgisayar ortamında HRV parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından fark yoktu ($p>0,05$). Zaman bağımlı HRV parametrelerinin analizinde hasta grubta kontrol grubuna göre sempatik etkilenmeyi gösteren SDNN, SDANN ve parasempatik etkilenmeyi gösteren rMSSD istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında SDANN istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Yine tedavi sonrasında SDNN, rMSSD de istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte yüksekti ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda DEHB hastalarında HRV parametrelerinde artmış sempatik ve azalmış paramempatik aktivite olduğu görüldü. MPH tedavisi ile hem sempatik hem de parasempatik iyileşme gözlemlendi. Çalışmamız MPH tedavisinin kardiyak otonom fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkisi olduğunu göstermekle beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, metilfenidat, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

Aim: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common childhood psychiatric disorder. Psychostimulant drugs are frequently used in the treatment regimen. The possible cardiac side effects of drugs are of concern. In our study, we aimed to determine possible cardiac autonomic effects with heart rate variability (HRV) in ADHD patients receiving methylphenidate (MPH).

Materials and Methods: We used a retrospective pre-post treatment study design to measure the change in HRV parameters in ADHD patients receiving MPH therapy. A total of 49 patients (mean age, 8.3±2.5 years) diagnosed with ADHAB and 30 sex- and age-matched healthy controls (mean age, 8.2±2.7 years) were examined. Rhythm Holter recordings were made for the patients before MPH treatment and in the first month of treatment and for the control group, and HRV parameters were evaluated in the computer environment.

Results: There was no difference in age, gender, weight and height in the patient and control groups ($p>0,05$). In the analysis of time-dependent HRV parameters, SDNN, SDANN, which shows the sympathetic influence, and rMSSD, which shows the parasympathetic influence, were statistically significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0,05$). When the patients were compared before and after the treatment,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür KIZILCA, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 505 220 38 96 **E-posta:** drozca@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1587-7051

Geliş tarihi/Received: 12.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 02.02.2023

SDANN increased statistically ($p<0.05$). Besides, SDNN and rMSSD increased after the treatment, although there was no statistical significance ($p>0.05$).

Conclusion: Our study showed that there was increased sympathetic and decreased parasympathetic activity in HRV parameters in ADHD patients. Both sympathetic and parasympathetic improvement was observed with MPH treatment. Although our study shows that MPH treatment has a curative effect on cardiac autonomic functions, further studies are needed.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, methylphenidate, heart rate variability

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) okul çağındaki çocukluklarda %9,5 oranında görülen, çocukluk çağının en sık görülen nöropsikiyatrik hastalığıdır^{1,2}.

DEHB, çocuklarda sosyal ve akademik gelişiminde zorlanmaya neden olduğu gibi erişkin yaşta da benzer nöropsikiyatrik hastalıklar, madde bağımlılığı, suç meyilinde artış gibi risklerle karşı karşıya kalırlar³.

Hastalığın nöropatolojisinde santral sinir sisteminde (SSS) prefrontal kortekste hipofonksiyon varlığı gösterilmiştir. Prefrontal korteksin farklı bölgeleri motor, duysal, davranışsal ve otonom fonksiyonlar üzerine düzenleyici etki gösterir^{4,6}. Bu yüzden prefrontal kortekste hipofonksiyon DEHB olan hastalarda semptomların nedeni olabileceği düşünülmüştür^{5,6}.

Tedavinin ana iki bileşeni davranış terapi ve psikostimülan farmakoterapidir. Davranış terapi ilk yapılması gereken olmakla birlikte sıklıkla medikal tedavi ile daha hızlı ve etkili sonuçlar alınmasından dolayı ilk tercih edilmektedir⁷⁻⁹. DEHB alan çocukların %50'si davranış terapi görürken, %75'i psikostimülan tedavi almaktadır^{9,10}. Bu ilaçlar prefrontal kortekste nöradrenalin ve dopamin seviyelerini artırarak SSS üzerine uyarıcı etkiler gösterirler¹¹. DEHB prevalansı aynı kalmakla birlikte ilaç kullanımı son on yılda %26 oranında artmıştır¹¹. Psikostimülan ilaçlardan en sık metilfenidat (MPH) kullanılır¹².

Psikostimülan ilaçlar cQT süresinde uzama, aritmi, hipertansiyon gibi kardiyak risklere neden olabileceği gibi ilaç kullanımına bağlı ani ölümler bildirilmiştir^{13,14}. Ancak bu durum tartışmalıdır ve yapılan bazı çalışmalarda kardiyak riskler açısından anlamlı fark bulunmamıştır^{15,16}. Bunun sebebi medikal tedavi alan hastaların kardiyak açıdan sağlıklı olan çocuk ve adolesan olması ve yayınların sıklıkla kısa süreli olmaları olabilir⁹. Ancak nihai riskleri en aza indirmek için kılavuzlar değerlendirmede öykü fizik muayene ve tedavi öncesi Elektrokardiyografi incelemesi önermektedir¹⁷. Çocuklarda yapılmış uzun süreye yayılmış birkaç çalışmada aritmi, hipertansiyon, kardiyak semptomlarla (çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı gibi) acile başvuru riskinde artış saptanmıştır. Özellikle altta yatan kardiyak hastalık varlığında bu risk artmaktadır⁹.

Yirmi dört saatlik ritm Holterde kalp hızı değişkenliği (HRV), kalp hızının atımdan atıma değişimi olarak tanımlanır ve sinoatrial düğümün otonom sinir sistemi (OSS) ile

dinamik etkileşimini gösterir⁶. Kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine OSS etkisini incelemek için basit ve non-invaziv bir yöntemdir⁶. HRV merkezi-çevresel nöral geri bildirim ve SSS-OSS entegrasyonunun bir göstergesidir ve solunumsal sinüs aritmisi, kardiyak vagal modülasyonun ve duygusal düzenlemenin bir indeksi olarak kabul edilir¹⁸⁻²⁰. HRV analizinde normal sinüs RR aralarının standart sapması (SDNN) sempatik modülasyonu yansıtırken, ardışık normal RR aralığı farkının ortalama karekökü (rMSSD) ve 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık normal sinüs RR aralıklarının yüzdesi (pNN50) parasempatik modülasyonu yansıtır. DEHB yapılan HRV çalışmaları otonom disfonksiyon varlığını göstermekle birlikte sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Parasempatik (vagal) tonus artışının gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte tam tersine vagal tonus azalmasının olduğu çalışmalarda mevcuttur^{6,11,21}.

DEHB olan çocuklarda otonomik disfonksiyonun varlığının incelenmesi hem nörobiyolojinin daha iyi anlaşılmasını hem de KVS risk altında olabilecek hastaların belirlenmesi için faydalı olabilir⁶. Bunun sonucunda risk altındaki hastalarda tedavi plan ve takibi daha dikkatli yapılabilir⁶.

Bu çalışmanın amacı DEHB olan çocukların otonomik disfonksiyon gösterdiğini var sayarak sağlıklı kontrol grubu ile HRV'yi karşılaştırmak ve tedavide kullanılan psikostimülan MPH'nin HRV'ye, dolayısıyla otonom disfonksiyon üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 1 Ocak 2018-31 aralık 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) kriterlerine göre DEHB tanısı konan hastalar alındı. Çocuk Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 49 hasta (28 erkek ve 11 kız, ortalama yaşı=8,31±2,53, 6-17 yaş aralığında) çalışmaya dahil edildi²². Kardiyovasküler, pulmoner ve/veya diğer sistemlere ait kronik bozukluklar, hipertansiyon, MPH'ye tolere edememe, iki gün ve daha uzun MPH almama, KVS ve SSS etkileyen ilaç kullanımı, psikotik bozukluk ve mental retardasyon dışlama kriteri olarak kullanıldı. Çalışma üç grup üzerine planlandı. Birinci grup DEHB tanısı alan tedavi öncesi hastalar iken, bu hastalardan uzun etkili MPH tedavisi başlanan

ve tedavinin birinci ayında değerlendirilen hastalar ikinci grubu oluşturdu. Üçüncü grup ise masum üfürüm nedeniyle pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı 30 gönüllü (21 erkek ve 9 kız, ortalama yaşı=8,20±2,76, 6-17 yaş aralığında) çocukta oluşmaktaydı. Rutin değerlendirme amaçlı hasta ve kontrol grubuna fizik muayene, tansiyon, elektrokardiyografi, ekokardiyografi yapıldı. Yirmi dört saatlik ritm Holter incelemesi hastalara tedaviden önce ve tedavinin birinci ayında kontrol olmak üzere iki kez yapıldı.

Hasta gruba uzun etkili MPH dozlarına göre günde bir (10, 18 veya 27 mg) üç doz seviyesinden birine atandı. MPH başlangıç tedavisi 0,3-0,6 mg/kg/gün dozunda verildi. İkinci Holter tedavide doz artırımı yapılmadan hastalara birinci ayda takıldı. Kırk bir hastaya tedavi öncesi ritm Holter takılırken, 27 hastaya tedavinin birinci ayında ritm Holter kontrolü yapıldı.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (2021.189.06.19) ve Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar (tarih: 12.11.2020, no: 2020/68) uyarınca yapıldı.

Ekokardiyografik Çalışmalar

Ekokardiyografik incelemeler ultrason cihazı (ACUSON SC2000, Siemens, Germany) ile 4V1c transdüser kullanılarak yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi görüntüleri, standart transdüser pozisyonları kullanılarak parasternal uzun eksen ve kısa eksen görüntüleri ile apikal iki ve dört boşluk görüntülerde elde edildi. Aşağıdaki diyastol sonu ve sistol sonu parametreleri, M-mode ekokardiyografide parasternal uzun eksen görünümünde ölçüldü: interventriküler septal kalınlık (IVSd ve IVSs), LV boyutları (LVd ve LVds) ve LV arka duvar kalınlığı (LVPWd ve LVPWs) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Ef) ve fraksiyon kısalması (Fs).

Yirmi Dört Saatlik Holter Kayıtlarının İşlenmesi ve Analizi

Hasta ve kontrol gruplarına normal günlük yaşantılarına devam ederken 24 saat boyunca üç kanallı (medilogFD12 plus, Schiller, İsviçre) ritim Holter monitörü ile ritim kayıtları yapıldı. Tüm Holter kayıtları artefakt kayıtlar silindikten sonra deneyimli bir kardiyolog tarafından gözden geçirildi. HRV parametreleri bir bilgisayar programında analiz edildi. HRV parametrelerinin fizyolojik olarak yorumlanması ve ölçülmesi the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology belirlediği standartlara göre yapıldı²³.

HRV'nin zaman alanı ölçümü ile herhangi bir zaman noktasındaki kalp hızı veya birbirini izleyen normal kompleksler arasındaki aralıklar belirlenir. EKG'de her bir QRS kompleksi saptanır ve ardından sinüs düğümü depolarizasyonundan ve anlık kalp hızından kaynaklanan bitişik QRS kompleksleri arasındaki tüm

aralıklar (NN/normalden normale aralıklar) belirlenir. HRV ölçümleri yalnızca normalden normale aralıklar kullanılarak hesaplandı. Zaman bazlı HRV parametrelerinde SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD, NN50 ve pNN50 hesaplandı. SDNN (ms): Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. SDANN (ms): Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalamalarının standart sapmasıdır. SDNN indeksi (ms): Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN intervallerinin standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. RMSSD (ms): Yirmi dört saatlik kayıttaki komşu NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının kareköküdür. NN50: Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu interval sayısıdır. pNN50 (%): NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır²³.

Genel HRV değerlendirmesi için SDNN, HRV'nin uzun dönem değerlendirmesi için SDANN kullanılır ve sempatik sistemin HRV üzerine etkisini yansıtırken, kısa dönem değerlendirmesi için rMSSD ve pNN50 parasempatik sistemin HRV üzerine etkisini yansıtır²³.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılımı, sürüm 22.0 (SPSS Inc.IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından kontrol edildi. İki değişken arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısı (r) varyans analizi (F) kullanılarak hesaplandı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Topluluk Özellikleri

Bu çalışmaya toplam 49 DEHB hastası (ortalama yaş 8,3±2,5 yıl; 38 erkek ve 11 kız) ve 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş 8,2±2,7 yıl; 21 erkek ve 9 kız) alındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, sistol ve diastol kan basıncı, sol ventrikül diyastol sonu boyutu ve ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Hasta grubunda MPH dozu 0,57±0,15 mg/kg/gün idi. Tablo 1 hasta ve kontrol gruplarının özelliklerini göstermektedir.

Kalp Hızı Değişkenliği bulguları

Grupların HRV verilerinin analizi (Tablo 2) hasta ve kontrol arasında kalp hızı, Ortalama NN, SDANN indeksi, NN50 ve pNN50 açısından anlamlı bir fark göstermedi (p>0,05). Ancak SDNN, SDANN ve rMSSD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Hasta (n=49)	Kontrol (n=30)	p değeri
Cinsiyet (erkek/kız)	38/11	21/9	0,51
Yaş (yıl)	8,3±2,5	8,2±2,7	0,85
Kilo (kg)	31,1±12,1	29,2±7,3	0,48
Boy (cm)	129,4±22,2	129,5±23,4	0,72
SKB (mmHg)	92,1±10,6	91,4±11,7	0,57
DKB (mmHg)	59,4±9,9	58,8±7,6	0,48
LVDd (cm)	3,9±0,4	3,7±0,3	0,34
Ef (%)	66,7±5,2	66,5±3,3	0,83

DKB: Diastolik kan basıncı, Ef: Ejeksiyon fraksiyonu, LVDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, SKB: Sistolik kan basıncı

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun kalp hızı değişkenliği parametreleri

Parametreler	Hasta (n=41)	Kontrol (n=30)	p değeri
Kalp hızı (atım/dak)	89.2±9,3	90,1±11,9	0,75
Ortalama NN (ms)	676,0±70,2	668,3±86,5	0,69
SDNN (ms)	124,0±34,1	165,6±113,3	0,04
SDANN (ms)	77,8±18,7	109,3±58,9	0,01
SDANN indeksi (ms)	86,6±29,8	120,9±67,4	0,1
rMSSD (ms)	93,6±50,2	155,3±96,2	0,04
NN50 (sayı)	25051,3±13416,4	24196,6±14295,6	0,78
pNN50 (%)	22,1±13,7	24,6±13,6	0,47

NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standartın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar

DEHB hastalarda HRV parametreleri tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında karşılaştırıldığında (Tablo 3), tedavi sonrası grupta tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek SDANN vardı ($p^2<0,05$). Her iki grup arasında diğer HRV parametreleri arasında fark yoktu. Ayrıca tedavi sonrası grup ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda HRV parametreleri arasında fark yoktu ($p^1>0,05$).

Yaş ve MPH dozu ile HRV parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde (Tablo 4) MPH dozu ile HRV parametreleri arasında korelasyon yokken ($p>0,05$), yaş ile kalp hızı arasında negatif, yaş ile ortalama NN arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0,05$).

Çalışma Gücü

G*Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılarak mevcut örneklem büyüklüğünde SDANN, SDANN ve rMSSD sayısal verileri kullanılarak bulunan efekt size değerlerine göre hesaplanan güç analizi hasta-kontrol gurubunda SDNN, SDANN ve rMSSD için sırasıyla %85, %94, %95; tedavi öncesi ve sonrası grupta SDANN için %81 bulundu.

TARTIŞMA

DEHB tedavisinde ilk tedavi seçeneği sıklıkla MPH gibi psikostimülan ilaçlardır. Son yıllarda psikostimülan ilaçların olası

KVS yan etkileri ile ilgili endişe vardır. Bu konudaki çalışmalar psikostimülan ilaçların KVS üzerine olumlu mu olumsuz mu etkili olduğuylla ilgili oldukça kafa karıştırıcıdır. Çalışmamızda DEHB olan hastalarda MPH tedavisinin KVS riskler açısından potensiyel yarar zarar ilişkisini otonom sistem disfonksiyonunun göstergesi olan HRV parametrelerine etkisi üzerinden araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 24 saatlik ritm Holter kayıtları hastalarda ilaç öncesi ve ilaç kullanmaya başladıktan bir ay sonra ve sağlıklı kontrol gurubunda analiz edildi. Tedavi öncesi hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımızda sempatik etki artışını gösteren SDNN ve SDANN ile parasempatik etki azalışını gösteren rMSSD süreleri belirgin azalmıştı. Yine tedavi sonrası hasta grupta sempatik ve parasempatik iyileşmeyi gösteren SDNN, SDANN ve rMSSD süreleri artış gösterdi.

Buchhorn ve ark.¹⁷ yaptıkları benzer bir çalışmada parasempatik aktivitede azalmayı destekler biçimde hastalarda sağlıklı kontrollere göre rMSSD nin düşük olduğunu ve MPH tedavisi ile hastalarda rMSSD de düzelmenin olduğu ancak bu düzelmenin gece HRV kayıtlarında daha belirgin olduğunu gösterdiler. Benzer biçimde Rukmani ve ark.⁶ hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta grupta rMSSD'yi daha düşük bulmuşlardır. Ancak tedavi verileri çalışılmamıştı. Tam tersi sonuç bildiren çalışmalarda mevcuttur. Carvalho ve ark.²⁴ hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında

hasta grupta rMSSD'yi yüksek bulmuşlardır ve bu durumu parasempatik aktivitede artış olarak yorumlamışlardır. Benzer sonuçlar stimulan ilaç çalışmalarında da gösterilmiştir. Negrao ve ark.²¹ DEHB için MPH kullanan hastalarda ilaç kesiminden 3 hafta sonra parasempatik aktivite artışını gösteren rMSSD'nin yükseldiğini bulmuşlardır. Tedavi sonlandırmadan sonra değerlendirme gibi tedavi sonrası değerlendiren çalışmalarda mevcuttur. Kim ve ark.²⁵ 12 haftalık MPH tedavi sonrasında başlangıç rMSSD değerlerine göre düşüş görmüşlerdir. Mevcut veriler hastalıkla vagal tonus artışı mı yoksa azalışı mı olduğu ile ilgili kafa karıştırıcıdır. Aynı karışıklık tedavi ile vagal iyileşmenin ne şekilde olduğu ile ilgili de geçerlidir. Griffiths ve ark.²⁶ yakın zamanlı yaptıkları büyük örneklemli bir çalışmada (n=229 hasta) hasta grupta rMSSD'de daha düşük olmakla birlikte sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark yok iken rMSSD'nin düşük olması yüksek kaygı ve sosyal problemlerle ilişkiliydi. Depresyon, anksiyete gibi psikopatolojik durumlarda vagal tonus düşüklüğü bildirilmiş olmakla birlikte bu durumun DEHB ile ilişkisi depresyon, anksiyete, duygu durum bozukluğu eşlik etmiyorsa zayıf gibi gözükemektedir²⁸. Bunun sebebi DEHB'nin dikkat eksikliği, hiperaktivite, kombine ve diğer psikososyal bozuklukların olduğu heterojen bir grup olmasından kaynaklı olabilir²⁷. Diğer taraftan Griffiths ve ark.²⁶ aynı çalışmada alt DEHB tiplerinde dahi parasempatik aktivitede fark olmadığını gösterdi. Kısa süreli bellek performansının değerlendirildiği bir çalışmada

DEHB olan çocuklarda aşırı valgal geri çekilmenin olduğu görüldü ve bu durum Buchhorn ve ark.¹⁷ çalışması ile birlikte yorumlanacak olursa valgal aktivitede günlük sirkadien bir ritmin söz konusu olabileceği düşünülebilir ve gece ölçümlerinde valgal HRV aktivitesinde farklılık varken günlük ölçümlerde fark olmamasını açıklayabilir²⁸. Koenig ve ark.'nın²⁷ sekiz çalışmayı (altısı çocuk) inceledikleri bir meta-analizde parasematik dominans veya yetersizliği gösterir bir kanıt bulunamadı. Çalışmamızda hasta grupta sağlıklı kontrollere göre rMSSD değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ve bu durum parasempatik aktivitede azalmayı düşündürmekteydi. Aynı zamanda MPH ile tedavi sonrasında rMSSD değerleri normal sağlıklı kontrol düzeylerine gelmese de yükselme gösterdi ve parasempatik iyileşme olarak değerlendirildi.

DEHB'deki çalışmalar daha çok parasempatik etkilenme üzerine yoğunlaşmış olup sempatik etkilenmeyi irdeleyen çalışma sayısı azdır. Benzer biçimde sempatik aktivitede artmış mı yoksa azalış mı olduğuyla ilgili sonuçlar karışıktır. Rukmani ve ark.⁶ DEHB olan hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında SDNN değerlerini hasta grupta düşük bulmuşlardır ve bu durumu sempatik baskınlık olarak değerlendirmişlerdir. Benzer bir sonuç Carvalho ve ark.²⁴ çalışmasında da gösterildi. Diğer sempatik verilerin taranmamış olması ve küçük bir örneklem ile çalışılmış olması her iki çalışma için eksiklikti. Diğer taraftan Buchhorn ve ark.¹⁷ hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası

Tablo 3. DEHB'de metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliğinin karşılaştırılması (n=27)

Parametreler	Kontrol (n=30)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p ¹ değeri	p ² değeri
Kalp hızı (atım/dak)	90,1±11,9	88,8±9,0	89,9±10,3	0,95	0,53
Ortalama NN (ms)	668,3±86,5	681,2±68,1	671,4±70,1	0,88	0,40
SDNN (ms)	165,6±113,3	129,9±37,2	138,1±55,9	0,27	0,39
SDANN (ms)	109,3±58,9	80,2±19,6	107,9±74,0	0,91	0,05
SDANN indeksi (ms)	120,9±67,4	91,3±32,0	98,2±58,2	0,34	0,54
rMSSD (ms)	155,3±96,2	100,7±56,7	106,4±65,8	0,19	0,68
NN50 (sayı)	24196,6±14295,6	26484,2±13645,6	23778,6±10235,8	0,78	0,25
pNN50 (%)	22,1±13,7	25,2±13,2	22,7±11,3	0,85	0,21

NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standardın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar, DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

p¹: tedavi sonrası hasta grubunun kontrollerle karşılaştırılması.

p²: tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun karşılaştırılması.

Tablo 4. Yaş ve MPH dozu ile HRV değişkenleri arasındaki korelasyon

Parametreler	Kalp hızı		Ortalama NN		SDNN		SDANN		rMSSD		NN50	
	R	p	R	p	R	p	R	p				
Yaş	-0,48	0,01<	0,49	<0,01	0,48	0,69	-0,06	0,95	-0,04	0,71	0,04	0,75
MPH dozu	-0,95	0,59	0,08	0,63	0,09	0,60	0,32	0,06	-0,02	0,87	0,23	0,17

p değeri <0,05 ise anlamlıdır.

MPH: Metilfenidat, HRV: Kalp hızı değişkenliği, NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standardın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar

ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında SDNN değerlerinde fark yoktu. Tam tersine sempatik yetersizlik olduğunu söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Negrao ve ark.²¹ hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası SDNN değerlerini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır ve bu durumu sempatik yetersizlik olarak yorumlamışlardır. Benzer bir sonuç Kim ve ark.²⁵ çalışmasında da mevcuttu ve tedavi ile SDNN düşüyordu. Ancak sağlıklı kontrol karşılaştırması yoktu. Çalışmamızda hasta grupta sağlıklı kontrollere göre SDNN ve SDANN değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ve bu durum sempatik aktivitede artışı düşündürmekteydi. Aynı zamanda MPH ile tedavi sonrasında sempatik iyileşmeyi gösteren SDNN ve SDANN değerleri yükseldi ve bu yükselme özellikle SDANN'de sağlıklı kontrol değerlerine oldukça yaklaştı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları, örneklem büyüklüğünün küçük olması, hastaların alt tiplerinin değerlendirilmemiş olması ve tedavi sırasında doz artışlarından sonra HRV'nin tekrar gözden geçirilmemesi olarak sayılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, DEHB'de MPH kullanımı sempatik aktivitede azalma ve parasempatik aktivitede artış ile otonomik sistem üzerinde olumlu etki yapmakta ve KVS fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Ayrıca HRV'nin noninvaziv, tekrarlanabilir ve tedavi sırasında olası risk değerlendirmesi için yararlı olduğu söylenebilir. Çalışmamız küçük bir örneklemle yapıldığı için genellenemez. Ancak ileride yapılacak daha geniş örneklemli çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (2021.189.06.19) ve Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar (tarih: 12.11.2020, no: 2020/68) uyarınca yapıldı.

Hasta Onamı: Çocuklardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.K., S.B., Dizayn: Ö.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K., S.B., Analiz veya Yorumlama: Ö.K., S.B., Literatür Arama: Ö.K., S.B., Yazan: Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75-81.
- Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:34-46.
- Polderman TJ, Boomsma DI, Bartels M, Verhulst FC, Huizink AC. A systematic review of prospective studies on attention problems and academic achievement. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:271-84.
- Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57:579-89.
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:988-1001.
- Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN. Heart Rate Variability in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Pilot Study. *Ann Neurosci*. 2016;23:81-8.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-57.
- Cilsal E, Yurtcu E, Elatas A. Early Cardiovascular Evaluation after Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *GMJ*. 2020;31:345-8.
- Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular Effects of ADHD Therapies: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:858-66.
- Visser SN, Danielson ML, Wolraich ML, Fox MH, Grosse SD, Valle LA, et al. Vital Signs: National and State-Specific Patterns of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Among Insured Children Aged 2-5 Years - United States, 2008-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:443-50.
- Buchhorn R, Müller C, Willaschek C, Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with attention deficit disorder: methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. *ISR Pharmacol*. 2012;2012:170935.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management; Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128:1007-22.
- Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:534-41.
- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445-8.
- Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4627.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127:1102-10.
- Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart Rate Variability and Methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2012;4:85-91.
- Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61:201-16.
- Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74:224-42.
- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z, et al. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res*. 2009;130:44-50.

21. Negrao BL, Bipath P, van der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology* 2011;63:82-91.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013.
23. M. Malik. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
24. Carvalho TD, Wajnsztein R, Abreu LC, Vanderlei LCM, Godoy MF, Adami F, et al. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10: 613-8.
25. Kim HJ, Yang J, Lee MS. Changes of Heart Rate Variability during Methylphenidate Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Children: A 12-Week Prospective Study. *Yonsei Med J*. 2015;56:1365-71.
26. Griffiths KR, Quintana DS, Hermens DF, Spooner C, Tsang TW, Clarke S, et al. Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biological Psychol*. 2017;124:11-20.
27. Koenig J, Rash JA, Kemp AH, Buchhorn R, Thayer JF, Kaess M. Resting state vagal tone in attention deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2017;4:256-67.
28. Ward AR, Alarcon G, Nigg JT, Musser ED. Variation in parasympathetic dysregulation moderates short-term memory problems in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43:1573-83.