

NK MJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 11

Sayı/Issue: 4

Aralık/December 2023

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

İlk Geçiş Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme

Semra DELİBALTA, Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT, Çetin ÇELENK; Amasya, Samsun, Türkiye

Şanlıurfa'da Şark Çıbanı Epidemiyolojisi

Burcu BEYAZGÜL, İbrahim KORUK, Feyyaz BARLAS; Şanlıurfa, Türkiye

Mide Ülserine Karşı ACE/NEP Yolağının İnhibe Edilmesi

Kadir Giray ERKAYMAN, Rüstem Anıl UĞAN, Zeynep Berna AKSAKALLI MAĞDEN, Eda YILMAZ, Ayşe BOZKURT, Elif ÇADIRCI; Erzurum, Van, Türkiye

Preeklampside Plasental NRG-1 Ekspresyonu

Simge KİLİS, Mustafa TOSUN, Burcu GÜNEYDİN, Dilan ÇETİNAVCI, Burcu KASAP, Hülya ELBE; Muğla, Türkiye

KABG'de OLR1 3'UTR188C>T SNP

Nurten BAHTİYAR, Onur BAYKARA, Yalçın HACIOĞLU, Tuba ÖNER, Fatma Behice CİNEMRE, Birsan AYDEMİR, İlhan ONARAN, Caner ARSLAN, Çiğdem TEL, Rauf HAMİD, Berk ARAPİ, Ali Rıza KIZILER, Gönül KANIGÜR-SULTUYBEK; İstanbul, Sakarya, Kocaeli, Tekirdağ, Türkiye

Distiroidizmin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Ercan BABUR, Rabia KURT TOKPINAR, Nurcan DURSUN, Burak TAN, Cem SÜER; Kayseri, Türkiye

Yaşlılarda *Helicobacter pylori* Antijen Testi

Mürsel KARADAVUT, Mustafa UTLU, Büşra AKPINAR, E. Füsun KARAŞAHİN, Hakan DURSUN, Pınar TOSUN TAŞAR; Erzurum, Türkiye

COVID-19 Pandemisinin Otizmlili Çocuklarla Ailelerine Etkileri

Hasan Cem AYKUTLU, Burcu GÜNEYDAŞ YILDIRIM, Leyla BOZATLI, Ekin Beyza KÖSE, Işık GÖRKER; Edirne, İstanbul, Türkiye

COVID-19 Enfektivitesi ve Fatalitesinin Değerlendirilmesi

Evin KIRMIZITOPRAK, Tülay ORTABAĞ; Şanlıurfa, İstanbul, Türkiye

Televizyon İzleme Zamanının Beslenme Durumuna Etkisi

Utku Begüm ÖZTÜRKLER ÇAKIR, Sedef DURAN, Seher CAN, Erkan Melih ŞAHİN; Edirne, Çanakkale, Türkiye

Hiatal Herninin COVID-19 Hastalarına Etkisi

Burcu AKMAN, Ahmet Turan KAYA; Amasya, Türkiye

Laparoskopik Fıtıklarda Zimba ile Yapıştırıcının Karşılaştırılması

Muharrem ÖNER; Dubai, Birleşik Arap Emirlikleri

Metastatik KHDAK'de Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı

Barış EKİNCİ, Nebi Serkan DEMİRCİ; İstanbul, Türkiye

Yalancı Tiroid Stimulan Hormon Yüksekliği

Serpil YANIK ÇOLAK, Eray ÖZGÜN, Burak ANDAÇ, Mine OKUR, Buket YILMAZ BÜLBÜL, Mehmet ÇELİK; Edirne, Türkiye

Metastatik Adenoid Kistik Karsinom

Ahmet YOLCU, Ömer ÇELİK, Yüksel BEYAZ, Leyla ŞEN; Tekirdağ, Adana, Türkiye



EDİTÖRLER KURULU

Dergi Sahibi

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adına;

Prof. Dr. Erdoğan GÜLTEKİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı,
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: egultekin@nku.edu.tr

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

Baş Editör

Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU

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

E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 56 32

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

Editör

Doç. Dr. Erdoğan Selçuk ŞEBER

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

E-posta: nkmj@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 50 00

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

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Cenk Murat YAZICI

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

E-posta: cyazici@nku.edu.tr

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

Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

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

E-posta: dr.asog@yahoo.com

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

Doç. Dr. Saliha BAYKAL

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

E-posta: salihabaykal35@hotmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

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

Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU

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

E-posta: topcubirol@gmail.com

Telefon: +90 (282) 250 50 50

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

Doç. Dr. Aysın NALBANTOĞLU

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

E-posta: aysindr@hotmail.com

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

Doç. Dr. Meltem ÖZNUR

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

E-posta: meloznur@gmail.com

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

Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

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

E-posta: aagundogdu@nku.edu.tr

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

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN

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

E-posta: aysahin@nku.edu.tr

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

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz BAYRAKCI

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

E-posta: nbayrakci@nku.edu.tr

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

Doç. Dr. Burak GÜNAYDIN

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

docburak@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1199-6320

Dr. Öğr. Üyesi Sami AÇAR

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

sacar@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-4096-3963

Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

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

E-mail: gelbuken@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0920-6895

Doç. Dr. İstemi SERİN

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

E-posta: serinistemi@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1855-774X

Doç. Dr. Gökay TAYLAN

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

E-posta: taylan1091@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7015-4537

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Özkan ALAN

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

E-posta: ozkan.alan@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6635-2012

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: ruveydegarip@trakya.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-2235-9017

Doç. Dr. Pınar TOSUN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-posta: pınar.tosun@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2617-4610

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: aygulceltik@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4399-3746

Doç. Dr. Sera ÇETİNGÖK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gerontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: sera.cetingok@iuc.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-6098-7922

Doç. Dr. Rıdvan SİVRİTEPE

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.ridvansivritepe@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0547-1883

Doç. Dr. Okcan BASAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: u_74@yahoo.de

ORCID ID: 0000-0002-5222-9136

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

DANIŞMA KURULU

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

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 GÜRSOY

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 Hastalıklar ve Onkolojik Hastalıklar Anabilim Dalı, Sofya, Bulgaristan
E-posta: stkovachev@abv.b

Dr. Ufuk ERGİNOĞLU

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

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: CINAHL Complete, Türk Medline, Ideal Online, J-Gate, CAB International (CABI), Gale Academic OneFile, DOAJ, Embase 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 Uygulama 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 ifadeler izin verilmez.

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

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

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

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

Materyal Sorumluluk Reddi

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

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

İzinler / Yayınevi Yazışma Adresi:

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani mh., Kacamak Sk.

No: 1/A 34093 Findikzade, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 530 177 30 97

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 Uygulamalar 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 yansıtmak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların yorumu yapılmalıdır. Özetle açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özetler 250 kelimeyi geçmemelidir.

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

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

Derleme ve olgu sunumlarında yapılandırılmış özet kullanılmamalıdır.

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

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

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

Kaynaklar

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

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

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

Kaynakların Yazımı için Örnekler

Dergiler için:

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

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

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

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

Kitaplar için:

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

Kitaptan alınan bölümler için:

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

Çevrimiçi makaleler için:

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

Tezden alıntı için:

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

Kongre bildirileri için:

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

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

Tablo ve Şekiller

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

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

YAZARLARA BİLGİ

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

Yayın Değerlendirme Süreci

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

Şekilsel kontrolün ardından derginin yazım kurallarına uyan makaleler editöre yönlendirilir. Tüm başvurular sorumlu editör tarafından derginin kapsam, amaç ve hedef kitlesine uygunluğu açısından değerlendirilir. Editör, 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 yapıp 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.

Namık 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 Namık 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 Namık Kemal Tıp Dergisi’ne devreder. Yazarlar çalışmalarının telif hakkından feragat etmeyi kabul ederek, yayına kabul edilen çalışmalarının telif hakkını Namık Kemal Tıp Dergisi’ne devretmek zorundadır. Namık 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.

Namık 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-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 530 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 301 Koroner Arter Hastalığının Koroner Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi ve Stressiz İlk Geçiş Miyokardiyal Perfüzyon Görüntülemenin Tanısal Değeri**
Investigation of Coronary Artery Disease by Coronary Computed Tomography Angiography and the Diagnostic Value of First-pass Myocardial Perfusion Imaging without Stress
Semra DELİBALTA, Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT, Çetin ÇELENK; Amasya, Samsun, Türkiye
- 308 Şark Çıbanı Hastalığının Şanlıurfa'da 2010-2019 Yılları Arasındaki Epidemiyolojisi**
Epidemiology of Leishmaniasis Disease in Şanlıurfa Between the Years of 2010 and 2019
Burcu BEYAZGÜL, İbrahim KORUK, Feyyaz BARLAS; Şanlıurfa, Türkiye
- 314 ACE/NEP Dual İnhibitörü Omapatrilatın İndometazinle İndüklenen Mide Ülserinde Koruyucu Etkileri**
Protective Effects of ACE/NEP Dual Inhibitor Omapatrilat for Indomethacin-induced Gastric Ulcer
Kadir Giray ERKAYMAN, Rüstem Anıl UĞAN, Zeynep Berna AKSAKALLI MAĞDEN, Eda YILMAZ, Ayşe BOZKURT, Elif ÇADIRCI; Erzurum, Van, Türkiye
- 322 Preeklampsi Tanısı Alan Gebelerde Plasental NRG-1 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi**
Immunohistochemical Examination of Placental NRG-1 Expression in Pregnant Women Diagnosed with Preeclampsia
Simge KİLİS, Mustafa TOSUN, Burcu GÜNAYDIN, Dilan ÇETİNAVCI, Burcu KASAP, Hülya ELBE; Muğla, Türkiye
- 328 Koroner Arter Bypass Grefti Uygulanan Hastalarda Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör 1 3'UTR 188C>T Gen Polimorfizmi**
Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1 3'UTR 188C>T Gene Polymorphism in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting
Nurten BAHTIYAR, Onur BAYKARA, Yalçın HACIOĞLU, Tuba ÖNER, Fatma Behice CİNEMRE, Birsan AYDEMİR, İlhan ONARAN, Caner ARSLAN, Çiğdem TEL, Rauf HAMİD, Berk ARAPİ, Ali Rıza KIZILER, Gönül KANIGÜR-SULTUYBEK; İstanbul, Sakarya, Kocaeli, Tekirdağ, Türkiye
- 334 Orta Yaşlı Sıçanlarda Tiroid Hormon Seviyesindeki Değişikliklerin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi**
The Effect of Changes in Thyroid Hormone Levels on Learning and Memory in Middle Aged Rats
Ercan BABUR, Rabia KURT TOKPINAR, Nurcan DURSUN, Burak TAN, Cem SÜER; Kayseri, Türkiye
- 340 Dispepsiyle Başvuran Yaşlı Hastalarda Dışkıda *Helicobacter pylori* Antijen Testi, Endoskopi ve Histopatolojik Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**
Retrospective Evaluation of Stool *Helicobacter pylori* Antigen Test, Endoscopy and Histopathological Findings in Elderly Patients with Dyspepsia
Mürsel KARADAVUT, Mustafa UTLU, Büşra AKPINAR, E. Füsun KARAŞAHİN, Hakan DURSUN, Pınar TOSUN TAŞAR; Erzurum, Türkiye
- 346 Otizmlili Çocuklar ve Aileleri için Pandemi Dönemi Nasıl Geçti? Yaşanan Zorluklar ve Psikososyal Etkiler**
How Did the Pandemic Affect Autistic Children and Their Families? Challenges and Psychosocial Impacts
Hasan Cem AYKUTLU, Burcu GÜNEYDAŞ YILDIRIM, Leyla BOZATLI, Ekin Beyza KÖSE, Işık GÖRKER; Edirne, İstanbul, Türkiye
- 354 COVID-19 Enfektivitesi ve Fatalitesi Üzerine Bir Değerlendirme: Meta-analiz Çalışması**
An Assessment of COVID-19 Infectivity and Fatality: Meta-analysis Study
Evin KIRMIZITOPRAK, Tülay ORTABAĞ; Şanlıurfa, İstanbul, Türkiye
- 363 Televizyon İzleme Süresi ve Gıda Reklamlarının Okul Öncesi Çocukların Beslenme Durumuna Etkisi**
The Effects of Time of Watching Television and Food Advertisements on Nutritional Status of Preschool Children
Utku Begüm ÖZTÜRKLER ÇAKIR, Sedef DURAN, Seher CAN, Erkan Melih ŞAHİN; Edirne, Çanakkale, Türkiye
- 370 Hiatal Herninin BT-Şiddet Skorlarına ve COVID-19 Hastalarının Sağkalımına Etkisi**
Impact of Hiatal Hernia on CT-Severity Scores and Survival of COVID-19 Patients
Burcu AKMAN, Ahmet Turan KAYA; Amasya, Türkiye

İÇİNDEKİLER

- 379** Laparoskopik Ekstraperitoneal Kasık Fıtığı Onarımı için Meş Fiksasyonunda Emilebilir Zimba ile N-Butil Siyanoakrilat Yapıştırıcıların Karşılaştırılması: Tek Bir Genel Cerrahın Deneyimi
Comparison of Absorbable Tuckers and N-Butyl Cyanoacrylate Glue in Mesh Fixation for Laparoscopic Extraperitoneal Inguinal Hernia Repair: A Single General Surgeon's Experience *Muharrem ÖNER; Dubai, Birleşik Arap Emirlikleri*
- 385** Metastatik EGFR Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ve Gerçek Yaşam Verisi
Clinicopathological Characteristics and Real-life Data of Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor in Metastatic EGFR Mutant Non-small Cell Lung Carcinoma
Barış EKİNCİ, Nebi Serkan DEMİRCİ; İstanbul, Türkiye

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 395** Özel Takip Gerektiren İki Olguda Yalancı Tiroid Stimulan Hormon Yüksekliği
Falsely Elevated Thyroid Stimulating Hormone in Two Cases Requiring Special Follow-up
Serpil YANIK ÇOLAK, Eray ÖZGÜN, Burak ANDAÇ, Mine OKUR, Buket YILMAZ BÜLBÜL, Mehmet ÇELİK; Edirne, Türkiye

İNDEKS

2023 Hakem İndeksi / 2023 Referee Index
2023 Yazar İndeksi / 2023 Author Index
2023 Konu İndeksi / 2023 Subject Index



Koroner Arter Hastalığının Koroner Bilgisayarlı Tomografi ile İncelenmesi ve Stressiz İlk Geçiş Miyokardiyal Perfüzyon Görüntülemenin Tanısal Değeri

Investigation of Coronary Artery Disease by Coronary Computed Tomography Angiography and the Diagnostic Value of First-pass Myocardial Perfusion Imaging without Stress

© Semra DELİBALTA¹, © Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT², © Çetin ÇELENK²

¹Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Amasya, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amaç: Miyokardiyal iskemiye neden olan koroner arter darlıklarını tespit etmek için koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi (KBTA) ile kombinasyon halinde stressiz ilk geçiş BT miyokard perfüzyon görüntülemenin (BT-perfüzyon) tanısal doğruluğunu invaziv koroner anjiyografiye (İKA) kıyasla araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 68 hasta ve 198 damarı değerlendirildi. Tüm hastalara KBTA ve stressiz ilk geçiş miyokardiyal BT-perfüzyon uygulandı. Referans olarak İKA ile KBTA ve KBTA artı ile birlikte BT-perfüzyonun tanısal doğrulukları, obstrüktif koroner arter hastalığında (KAH) vasküler bölgelerin tespiti için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) cinsinden ifade edildi.

Bulgular: KBTA ve stressiz ilk geçiş miyokardiyal BT-perfüzyon, %50'den fazla koroner darlığı olan (İKA ile belirlenen) vasküler bölgeler için aşağıdaki sonuçları verdi: Duyarlılık; %80, özgüllük; %87, PPD; %61,5, NPD; %94,4. Ek olarak KBTA ve stressiz ilk geçiş miyokardiyal BT-perfüzyon için alıcı işletim karakteristiği eğri altında kalan alanın KAH'yi ayırt etme yeteneği, tek başına KBTA ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde iyileşmişti.

Sonuç: KBTA ve stressiz ilk geçiş miyokardiyal BT-perfüzyon, ek radyasyon dozu ve ek kontrast madde gerektirmez ve miyokardiyal perfüzyon ve KAH hakkında ek bilgi sağlar.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi, stressiz ilk geçiş miyokardiyal perfüzyon

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the diagnostic accuracy of first-pass computed tomography (CT) myocardial perfusion imaging (CT-MPI) without stress in combination with coronary CT angiography (CCTA) to detect coronary artery stenosis leading to myocardial ischemia compared to invasive coronary angiography (ICA) as the reference standard.

Materials and Methods: A total of 68 patients and 195 vessels were included in the study. We performed CCTA and first pass CT-MPI without stress on all patients. With ICA as the primary reference, the diagnostic accuracies of CCTA and CCTA plus first pass CT-MPI were expressed in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for the detection of vascular territories with significant obstructive coronary artery disease (CAD).

Results: CCTA plus first pass CT-MPI without stress yielded the following results for vascular territory detection with more than 50% coronary stenosis (as determined with ICA): sensitivity, 80%; specificity, 87%; PPV, 61.5%; and NPV, 94.4%. In addition, the ability of the area under the receiver operating characteristic curve for CCTA plus first-pass CT-MPI to distinguish coronary stenosis was markedly improved compared to CCTA alone.

Conclusion: CCTA plus first-pass CT-MPI without stress does not require additional radiation or contrast agent and additionally provides information about myocardial perfusion and coronary stenosis.

Keywords: Coronary artery disease, coronary computed tomography angiography, first-pass myocardial perfusion without stress

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semra DELİBALTA, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Amasya, Türkiye

Tel.: +90 537 788 54 43 E-posta: drsemradelibalta@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1415-0192

Geliş tarihi/Received: 22.05.2023 Kabul tarihi/Accepted: 14.07.2023



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

GİRİŞ

Koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi (KBTA), koroner arter hastalığını (KAH) tespit etmek için çoğunlukla tercih edilen non-invaziv, yüksek kaliteli, kesitsel bir görüntüleme yöntemidir^{1,2}. Düşük ve orta riskli popülasyonlarda akut koroner sendromu ekarte etmek için KBTA kullanımı, yüksek negatif prediktif değere (NPD) sahip, uygun maliyetli ve güvenli bir yöntem olarak tanımlanmıştır. KBTA hem koroner lümenin taranmasını hem de noktasal kalsiyum ve düşük atenüasyon gibi yüksek riskli plakların tanımlanmasını sağlar³. Mükemmel görüntü kalitesine rağmen, KBTA'nın ağır kalsifiye koroner arterler, hareket artefaktları, aritmiler ve yüksek kalp hızları gibi durumlarda bazı sınırlamaları vardır. BT'nin başka bir sınırlaması daha vardır: koroner arter darlığı kantitatif olarak ölçülebilirken, belirli bir lezyonun hemodinamik önemini yalnızca KBTA kullanarak belirlemek zordur⁴. Lezyona özgü miyokardiyal iskemiye yol açan koroner darlığın varlığını belirlemede altın standart, invaziv koroner anjiyografi (İKA) sırasında değerlendirilen fraksiyonel akım rezervidir (FFR). Fraksiyonel Akım Rezervi ve Çok Damarlı Değerlendirme için Anjiyografi 'FAME' araştırmasına göre, invaziv FFR'ye dayalı revaskülarizasyon kararları, yalnızca İKA'ya dayalı kararlara kıyasla hastanın olaysız sağkalımını artırmıştır⁵. Bununla birlikte, invazif doğası, yüksek maliyeti ve önemli tortuoze ve/veya koroner kalsifikasyona sahip arterlerin ölçümündeki potansiyel yanlışlığı nedeniyle, FFR'nin kullanımı kısıtlıdır⁶. Bu kısıtlılıklar nedeniyle, miyokardiyal iskemiye neden olan koroner arter stenozunu belirlemek için artık kesin, non-invaziv tanı prosedürlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Son araştırmalar, erken defektler ve geç güçlenmeden oluşan multi dedektörlü BT (MDBT) kardiyak görüntüleme modelinin akut miyokard enfarktüsünde miyokardiyal canlılığın noninvaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağladığını göstermiştir⁷⁻⁹. Farmakolojik stres altında ilk geçiş BT görüntülemesi, daha yeni araştırmalarla da kanıtlandığı üzere, son zamanlarda miyokardiyal perfüzyonun nicel bir değerlendirmesi için kullanılmaktadır¹⁰⁻¹². Ancak bu inceleme ekstra kontrast madde ve radyasyon kullanımını gerektirmektedir. Stresiz ilk geçiş BT-miyokardiyal perfüzyon görüntüleme (MPG), ek radyasyona veya kontrast maddelere maruz kalmaksızın koroner arter stenozu hakkında önemli bilgiler sağlayabilen ve KBTA ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilebilen bir görüntüleme tekniği olarak son zamanlarda kullanılmaktadır⁶.

Amacımız, miyokardiyal iskemiye neden olan koroner arter stenozunun belirlenmesinde referans standart olarak İKA ile birlikte stressiz ilk geçiş BT-MPG'nin tanısıl etkinliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygundur ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: B.30.2.ODM.0.20.08/819-952, tarih: 24.10.2019). BT görüntülemeden önce tüm hastalardan onam formu alınmıştır.

Hastalar

Bu retrospektif çalışmanın popülasyonu, Ocak 2018 ile Kasım 2019 tarihleri arasında tipik veya atipik anjina nedeniyle KAH şüphesiyle KBTA yapılan hastalardan oluşmuştur. Tüm hastalara 30 gün içinde KBTA ve İKA yapıldı. Koroner arter girişimi veya koroner bypass cerrahisi öyküsü, iyotlu kontrast madde, beta-bloker, adenosin veya nitrogliserin kontrendikasyonları, istirahat elektrokardiyografisinde (EKG) Q dalgaları, sinüs dışı ritim veya geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan hastaların tümü çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya olası KAH tanısı olan 68 hasta (21 kadın ve 47 erkek) dahil edildi.

Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi

Aşağıdaki BT taramaları hızlı kV anahtarlamalı çift enerjili 64 dedektörlü MDBT tarayıcı (GE Healthcare Discovery CT750 HD tarayıcı, Milwaukee, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak gerçekleştirildi: Retrospektif EKG geçişi, 120 kV tüp voltajı, 450-600 mA tüp akımı, 25 tarama görüş alanı, 0,35 sn/rotasyon gantri dönüşü, 512512 matris, 0,625 mm dilim genişliği ve 0,16-0,22 helikal aralık. Hastanın kalp atış hızına göre adım seçildi. BT taramasından önce hastanın kalp atış hızı dakikada 65 atımdan fazlaysa, taramadan 6 saat önce ağızdan tek doz metoprolol (25-100 mg) verildi. Tarama öncesinde kalp atış hızı bu seviyeye düşmezse, hastalara kalp atış hızı dakikada 60 atımın altına inene kadar intravenöz beta-bloker verildi. Hasta KBTA sırasında sırtüstü pozisyondaydı. Tarama gecikmesini belirlemek için bolus noniyonik kontrast madde enjeksiyonu kullanıldı ve böylece ilgilenilen bölgenin (çıkan aortun proksimal bölümü) izlenmesine olanak sağlandı. İntravenöz kontrast madde (ioheksol: Omnipaque 350, GE Healthcare), 3-5,0 cc/s hızında enjekte edilen standartlaştırılmış ağırlık bazlı bir doz kullanılarak uygulandı ve ardından 30 cc'lik salinle yıkandı.

Sağ koroner arter (RCA), sol ön inen (LAD) ve sol sirkumfleks (LCX) arterlerdeki anlamlı stenoz belirtileri değerlendirildi. Anlamlı bir stenoz, ortalama lümen çapının %50'den fazla daralması olarak tanımlandı.

İlk Geçiş Bilgisayarlı Tomografi-miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme

İşlem sonrası için hacim verileri özel bir iş istasyonuna (AW Volumshare Workstation, GE Healthcare) taşındı. Piyasada bulunan kardiyak değerlendirme yazılımı yardımıyla, stressiz ilk geçiş BT-MPG gerçekleştirildi. Hareket artefaktlarını azaltmak için bu program, kardiyak döngünün %40-55 ve %70-85 RR aralıklarıyla rekonstrüksiyon yoluyla uzun eksenli ve kısa eksenli görüntüler üretmek için kullanıldı. Sistol ve

diyastol için miyokardiyal görüntüler RR aralığının sırasıyla %40 ve %75'inde çekildi. Kesit kalınlığı 3 mm idi. Araştırmada sol ventrikülün apikal segmenti dışındaki segmentlerini tanımlamak için Amerikan Kalp Derneği'nin 16 segment modeli kullanıldı¹³. Sol ventrikül miyokardının BT değerlerine bağlı olarak, ilk geçiş BT-MPG sonuçları renk haritalarında gösterilir. Soğuk renkler düşük BT değerlerine sahip hipoenhanced bölgeleri gösterirken, sıcak renkler yüksek BT değerlerine sahip hiperenhanced bölgeleri gösterir. Herhangi bir vasküler bölgede en az bir segmentte perfüzyon defekti bulunması perfüzyon defekti olarak kabul edildi¹.

İnvaziv Koroner Anjiyografi

İKA endüstri standartlarına uygun olarak transfemoral yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Sol koroner arterin en az altı ve RCA'nın en az dört projeksiyonu vardı.

İstatistiksel Analiz

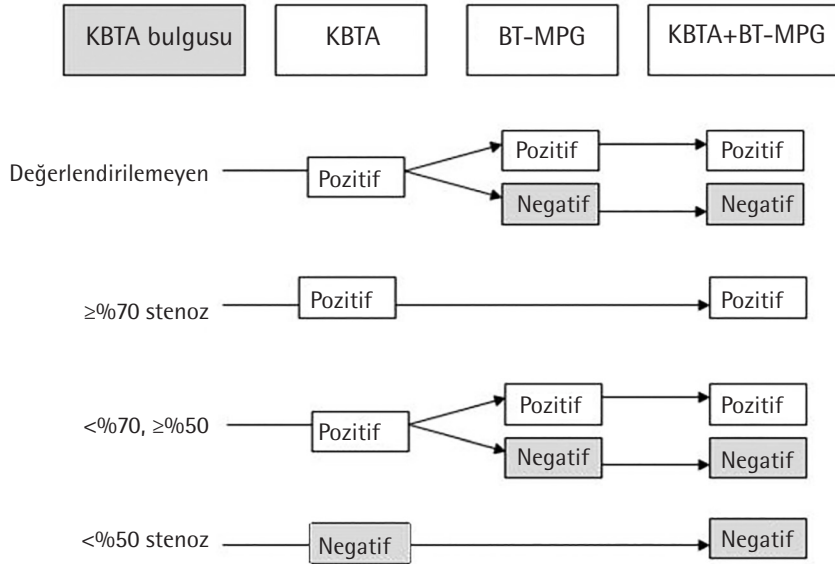
Tüm istatistiksel hesaplamaları gerçekleştirmek için Windows için Statistical Package for the Social Sciences statistics versiyon 21 (IBM Inc., Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Veriler uygun şekilde ortalama±standart sapma veya mutlak değerler ve oranlar olarak ifade edildi.

Yaş, cinsiyet, boy, kilo, kalp hızı ve koroner arter risk faktörleri gibi kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Ciddi obstrüktif koroner arter darlığı olan vasküler bölgelerin tespiti için KBTA ve KBTA artı ilk geçiş BT-MPG'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri (PPD) ve NPD birincil referans olarak İKA kullanılarak ifade edilmiştir. Tanı sürecinin etkinliği her hasta ve her damar (RCA, LAD ve LCX arterleri) için değerlendirildi. KBTA tanısı, stressiz ilk geçiş BT-MPG'ye bağlı olarak yeniden sınıflandırıldı (Şekil 1). Referans standardı sağlanan her tanısal test stratejisi için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi altındaki alan (C istatistiği) belirlendi. Eğri altındaki alan değerlendirilirken tip 1 hata düzeyi %5'in altında olan durumların istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal değere sahip olduğu kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Popülasyonu

Toplam 68 hasta ($58,7 \pm 10,8$) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21'i (%30,9) kadın (ortalama yaş: $56,3 \pm 12,3$ yıl) ve 47'si (%69,1) erkekti (ortalama yaş: $59,7 \pm 10$ yıl). En yaygın risk faktörü hipertansiyon (%55,9), diğer risk faktörleri ise diabetes



Şekil 1. Yeniden sınıflandırma kriterleri. İlk geçiş BT-MPG analizinden önce, KBTA ile değerlendirilemeyen damarlar aşağıdaki kriterler kullanılarak darlık için pozitif olarak tanımlandı: belirgin hareket artefaktları, önemli yapısal süreksizlik veya ağır kalsifikasyon ve tanısal bilgi edinmeyi engelleyen yüksek görüntü gürültüsü ile ilişkili bulanıklık nedeniyle damar duvarı tanımı olmayanlar. BT-MPG analizinden sonra, KBTA ile değerlendirilemeyen damarlar yalnızca aynı vasküler dağılımda BT-MPG defekti varsa stenoz açısından pozitif olarak kabul edildi. KBTA'da orta derecede darlık (%50-70), BT-MPG aynı dağılımda defekt göstermediyse negatif olarak yeniden sınıflandırıldı. KBTA'da %30-50 lümen daralması olan stenozlar, BT-MPG aynı dağılımda bir defekt gösteriyorsa pozitif olarak yeniden sınıflandırıldı. KBTA'da darlık görülmediğinde, <%50 darlık veya >%70 darlık görüldüğünde KBTA darlığı yeniden sınıflandırılmadı

KBTA: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, BT-MPG: Bilgisayarlı tomografi-miyokardiyal perfüzyon görüntüleme

mellitus, dislipidemi ve sigara idi. Hastaların demografik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

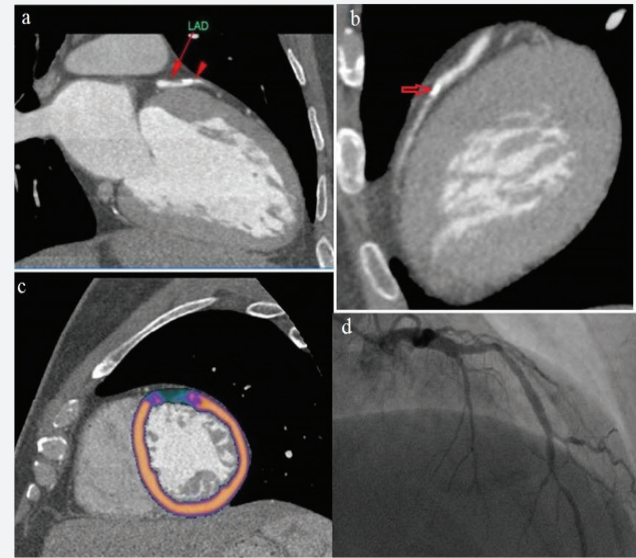
KBTA, KBTA Artı Stressiz İlk Geçiş BT-MPG ve İKA Sonuçlarının Analizi

Toplam 68 hasta ve 204 damar (RCA ve LAD ve LCX arterleri) KBTA, ilk geçiş BT-MPG ve İKA ile değerlendirildi. İki yüz dört damardan 9'unda stent vardı ve çalışmaya dahil edilmedi. Stentli damarların altısı RCA, ikisi LCX arterleri ve biri de LAD arteriydi. Sonuçta 195 damar çalışmaya dahil edildi.

İKA'ya göre, 195 damarın 24'ünde (%12) ciddi darlık (%75-100) vardı. Damar bazında, bunların 9'u (%37,5) RCA arterinde; 10'u (%41,6) LAD arterinde ve 5'i (%20,8) LCX arterindeydi. Toplam 195 damarın 16'sında orta derecede darlık (%50-69) vardı: Bunların 4'ü (%25) RCA arterinde; 8'i (%50) LAD arterinde ve 4'ü (%25) LCX arterindeydi. Toplamda 40 damarda önemli darlık (%50-100) tespit edildi: Bu 40 damarın 18'i (%45) LAD arterinde; 13'ü (%32,5) RCA'da; 9'u (%22,5) LCX arterindeydi. İKA'ya göre, önemli darlığı olan hastalarda en yaygın risk faktörü hipertansiyon (%57,6) olup, bunu dislipidemi (%50) takip etmekteydi.

KBTA ile 195 damarın 26'sında (%13) %70'ten fazla lümenal çap daralması tespit edildi. Ayrıca, 195 damarın 40'ında orta derecede darlık vardı (%50 ile %70 arasında). Bunların arasında 21 damar (%11) kalsifikasyon veya hareket artefaktları nedeniyle net olarak değerlendirilemedi. Toplamda 66 (%34) damarda obstrüktif darlık vardı (lümenal daralma %50'den fazla). Bu damarların %23'ü RCA, %56'sı LAD ve %21'i LCX arterleriydi. KBTA artı ilk geçiş BT-MPG'ye göre, 195 damarın 52'sinde (%27) obstrüktif darlık (%50'den fazla daralma) vardı. Bu damarların %35'i RCA; %48'i LAD arterleri (Şekil 2) ve %17'si LCX arterleriydi (Şekil 3).

KBTA, %50'den fazla koroner darlığı olan vasküler bölge tespiti için şu sonuçları verdi (İKA ile belirlendiği gibi): duyarlılık, %92,5; özgüllük, %70,9; PPD, %45,1; ve NPD, %97,3.



Şekil 2. a, b) KBTA'da LAD arterin proksimal segmentinde kalsifiye plak ve LAD arterin distal segmentinde mikst plak nedeniyle %50'den fazla lümen daralması görüldü. c) Stressiz ilk geçiş BT-MPG, sol ventrikülün orta-anterior segmentinde bir perfüzyon defekti ortaya çıkardı. d) İnvazif anjiyografide LAD arterin distal segmentinde %50'den fazla lümen daralması görülmüyor

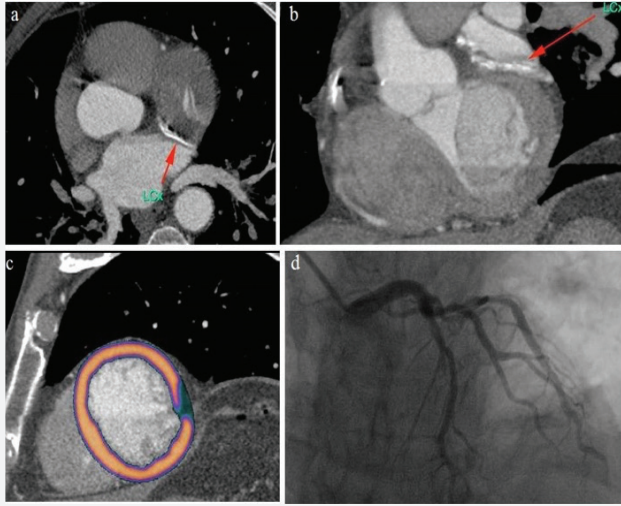
KBTA: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, LAD: Sol ön inen, BT-MPG: Bilgisayarlı tomografi-miyokardiyal perfüzyon görüntüleme

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (n=68)

Değişken	Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	58,7±10,8	
Hipertansiyon (n=38)	Sistolik kan basıncı (mmHg)	137,17±20,09
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	84,92±9,89
Serum lipid biyobelirteçleri (n=28)	Toplam kolesterol (mg/dL)	181,11±46,85
	LDL kolesterol (mg/dL)	102,20±39,89
	HDL kolesterol (mg/dL)	44,73±15,86
	Serum trigliserit (mg/dL)	174,82±89,23
	Serum kreatin (mg/dL)	0,88±0,19
Değişken	Sayı (%)	
Sigara içme (n)	29 (%42,6)	
Stent takılmış hastalar (n)	9	
Diabetes mellitus (n)	29 (%42,6)	
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, SS: Standart sapma		

Elliden fazla koroner darlığı olan (İKA ile ölçülen) vasküler bölge tespiti için, stressiz KBTA artı ilk geçiş BT-MPG şu sonuçları verdi: Duyarlılık, %87; özgüllük, %87; PPD, %61,5; ve NPD, %94,4 (Tablo 2).

Tek başına KBTA ile karşılaştırıldığında, KBTA artı ilk geçiş BT-MPG ile ROC eğrisi altında kalan alan, damar başına analizde



Şekil 3. a, b) KBTA kalsifiye plak ve LCX arter duvarında düzensizlik görülüyor. LCX arterde hareket artefaktları da bulunmaktadır. c) Stressiz ilk geçiş bilgisayarlı tomografi miyokard perfüzyon görüntülemesinde sol ventrikül orta anterolateral segmentinde perfüzyon defekti saptandı. d) İnvazif anjiyografide LCX arterde %50'den fazla lümenal daralma görüldü

KBTA: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, LCX: Sol sirkumfleks koroner

0,817'den 0,835'e yükselerek stenotik koroner arterleri ayırt etmede önemli ölçüde daha iyiydi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KAH öyküsü olmayan hastalarda miyokardiyal iskemiye neden olabilecek stenotik koroner arterlerin tanımlanmasında KBTA ve ilk geçiş BT-MPG'nin tek başına KBTA'ya göre daha yararlı olduğu bulundu. Diastol sırasında miyokardiyal sinyal yoğunluğundaki azalmaya göre, miyokardiyal vasküler hacim önemli epikardiyal koroner arter stenozunun bir sonucu olarak azalmış olabilir. Bu varsayıma dayanarak, miyokard enfarktüsü geçirmemiş hastalarda önemli koroner arter darlığını değerlendirmek için KBTA ile birlikte yapılan ilk geçiş BT-MPG'nin tanısallık faydasını kanıtladık.

Koroner kapillerler intramiyokardiyal perfüzyondan birincil olarak sorumludur. İdeal koroner kan akımı, stenotik epikardiyal koroner akım ile bozulur. Kapiller hidrostatik basıncı koruma ihtiyacı nedeniyle kapiller direnç artar, bu da miyokardiyal kan hacmini azaltır ve perfüzyonu zayıflatır¹⁴. %75'ten fazla olan koroner arter stenozlarında kan akışının azalmasının ana nedeni stenozun kendisinden ziyade kapiller damarlardaki bozulmadır¹. Miyokardiyal perfüzyonun stressiz koroner arter stenozundan etkilendiği de gösterilmiştir¹⁴. Hidrostatik kan basıncı, dengeyi korumak için koroner kapiller mikrodamarlar tarafından kontrol edilir. Orta dereceli koroner arter stenozunda epikardiyal koroner basınç, artan kapiller direnç sayesinde sabit tutulur. Bununla birlikte, miyokard enfarktüsü olmayan ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda, miyokardiyal kan hacminin azalması daha belirgin hale gelir. Bu etkiler ilk geçiş BT-MPG'de miyokardiyal perfüzyonda azalma olarak görülebilir^{1,6}.

Tablo 2. Yüz doksan beş damarda önemli ölçüde stenotik koroner arterlerin saptanması için KBTA ve KBTA artı BT-MPG'nin stressiz tanısallık doğruluğu

	KBTA Damar başına (n=195)	KBTA+ ilk geçiş BT-MPG Damar başına (n=195)
Sonuç sayısı		
Doğru pozitif	37	32
Doğru negatif	110	135
Yanlış pozitif	45	20
Yanlış negatif	3	8
İstatistiksel analiz		
Duyarlılık	92,5	80
Özgüllük	70,9	87
Pozitif prediktif değer	45,1	61,5
Negatif prediktif değer	97,3	94,4
C istatistikleri	0,817	0,835

KBTA: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, BT-MPG: Bilgisayarlı tomografi-miyokardiyal perfüzyon görüntüleme

Miyokardiyal iskemi mutlaka koroner arterin morfolojik lümenal daralması ile ortaya çıkmaz. Orta dereceli koroner arter daralmasının miyokardiyal iskemiye neden olup olmadığına karar vermek kolay değildir. Son araştırmalara göre, adenozen stres BT-MPG ile kombine edilen KBTA, koroner arter darlığını tanımlamak için yararlı bir görüntüleme tekniğidir. Ancak bu görüntüleme tekniği ek kontrast maddeye ihtiyaç duyar ve radyasyon önemli dezavantajlardan biridir¹⁵. Stresiz ilk geçiş BT-MPG, özellikle ciddi kalsifikasyon veya orta derecede darlık bulunan koroner arterleri değerlendirmek için ek radyasyon veya kontrast madde gerektirmeyen, KBTA ile eş zamanlı bir görüntüleme yöntemidir. İlk geçiş BT-MPG'nin KBTA ile birlikte değerlendirilmesi, iskemiye yol açan koroner arter darlığının gösterilmesine yardımcı olabilir⁶.

Matsuoka ve ark.¹⁶ miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile sıklıkla gösterilen miyokardiyal iskemiye bulmak amacıyla olası KAH olan 75 hastayı analiz etmek için istirahat 64 kesitli MDBT kullanmışlardır. Referans standart olarak farmakolojik MPS kullanıldığında, tek başına sistolde ilk geçiş BT-MPG'nin KAH hastalarını teşhis etmede %90 duyarlılık, %83 özgüllük, %86 PPD ve %88 NPD ile iyi bir performans sergilediğini ileri sürmüşlerdir¹⁶. Sistolde ortaya çıkan istirahat perfüzyon anormalliklerinin adenozen stres çalışmalarına çok benzer bilgiler sağladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, hastaların %15'inde ciddi kalsifikasyonlar nedeniyle KBTA ile değerlendirilen stenoz derecesi net olarak değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, ilk geçiş BT-MPG, ciddi kalsifiye koroner arter bölgesindeki iskemi ve perfüzyon durumu hakkında bilgi sağlamak için kullanıldı. Bu nedenle, non-invaziv bir yöntem olan istirahat halindeki ilk geçiş BT-MPG'nin tipik iskemi artış paternini gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, KBTA'nın sınırlamalarının üstesinden gelerek KAH için tanısal doğruluğu artırma açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Yoshida ve ark.¹⁷ tek damar hastalığı olan ve İKA'nın ardından KBTA yapılan 70 hastayı değerlendirmişlerdir. Kardiyak güçlenmeyi değerlendirmek için diastoldeki sinyal yoğunlukları ölçülmüştür. Bulgularına göre, majör stenozların 64-MDBT kullanılarak segment bazlı analizi, kalsifiye lezyonların olmadığı segmentler için sırasıyla %92, %100 ve %99,7 ve kalsifiye lezyonlar için sırasıyla %95,2, %50 ve %77,1 duyarlılık, özgüllük ve doğruluk ortaya koymuştur. Kardiyak güçlenmeyi değerlendirmek için sinyal yoğunluklarındaki yüzde düşüşü hesaplamışlardır ve değerleri kalsifiye lezyonlu segmentler için sırasıyla %95,2, %85,7 ve %91,4 olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak, ilk geçiş BT-MPG'nin özellikle kalsifiye plak varlığında ciddi koroner arter stenozu hakkında yeni tanısal bilgiler sunduğunu gözlemlemişlerdir. Bunu, diastolde lateral ventrikül duvarının azalmış miyokardiyal artışını tanımlayarak yapmaktadır¹⁷.

Osawa ve ark.¹ KAH şüphesi olan 45 hastayı stressiz KBTA ve KBTA artı ilk geçiş BT-MPG ile değerlendirmişlerdir. Renk haritaları olarak diastol sırasındaki sinyal konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. Tanısal doğruluğun İKA ile karşılaştırılması değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Tek başına KBTA ile karşılaştırıldığında, KBTA + ilk geçiş BT-MPG'nin tanısal performansı artırdığını bulmuşlardır. Damar başına analizde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla %81'den %85'e, %87'den %94'e, %63'ten %79'a ve %95'ten %96'ya yükselmiştir. Ayrıca, KAH'ı tespit etmek için ROC eğrisi altındaki alan 0,84'ten 0,89'a (p=0,02) yükselmiştir¹. İlk geçiş BT-MPG'nin özellikle şiddetli kalsifikasyon ve hareket artefaktları olan koroner arter segmentlerinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Özellikle yoğun kalsifikasyon veya hareket artefaktları olan hastalarda, koroner arter stenozunun belirlenmesinde tanısal değere katkıda bulunabilir. BT-MPG ile birlikte KBTA'nın tek başına KBTA'ya göre daha etkili bir tanı aracı olduğunu bildirmişlerdir¹. Bizim çalışmamızda, KBTA ve ilk geçiş BT-MPG'nin duyarlılığı %80, özgüllüğü %87, PPD'si %61,5 ve NPD'de %94,4 idi. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi, KAH'ı tespit etmek için ROC eğrisi altında kalan alan 0,835'tir. Çalışmamızda yanlış pozitif olan hasta sayısı azalmış ve buna bağlı olarak PPD artmıştır.

İlk geçiş BT-MPG'nin faydaları vardır. İlaç kullanmadan miyokardiyal perfüzyon hakkında bilgi sağlayabilir. Farmakolojik ajanlarla yapılan stres BT-MPG ile karşılaştırıldığında ilk geçiş BT-MPG için radyasyon dozunu veya kontrast maddeyi artırmak gerekli değildir¹. Bununla birlikte, ilk geçiş BT-MPG'nin bazı dezavantajları vardır. Kontrast maddenin miyokardiyumda zayıf filtrasyonu nedeniyle, önemli bir yanlış pozitiflik oranına sahiptir. Ayrıca, ilk geçiş BT-MPG reversible ve non-reversible miyokardiyal iskemi arasında ayırım yapamaz. Literatürde KBTA ile İKA'yı karşılaştıran birçok çalışma olmasına rağmen, KAH'ı KBTA artı ilk geçiş BT-MPG ile değerlendiren çok az çalışma vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az olması ve radyologlar arasında gözlemciler arası değişkenliğin olmaması yer almaktadır. Geniş örneklemli çalışmalar, ilk geçiş BT-MPG'nin KAH tanısına faydası konusunda literatüre katkıda bulunabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız obstrüktif KAH tanısında KBTA artı ilk geçiş BT-MPG'nin tek başına KBTA'dan daha üstün olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, koroner arter stenozundan şüphelenilen olgularda, ilk geçiş KBTA artı CT-MPG, ciddi koroner arter stenozu açısından önemli ek bilgiler sağlayabilir ve ek radyasyon dozlarına veya ek kontrast maddeye ihtiyaç

duymadan klinik uygulamada KBTA'yı tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Ayrıca miyokardiyal perfüzyon ve iskemi hakkında da bilgi sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kurumsal İnceleme ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygundur (protokol no: B.30.2.ODM.0.20.08/819-952, tarih: 24.10.2019).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Osawa K, Miyoshi T, Koyama Y, Hashimoto K, Sato S, Nakamura K, et al. Additional diagnostic value of first-pass myocardial perfusion imaging without stress when combined with 64-row detector coronary CT angiography in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2014;100:1008-15.
- Jubran A, Willemink MJ, Nieman K. Coronary CT in patients with a history of PCI or CABG: helpful or harmful? *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2019;12:19.
- Singh A, Mor-Avi V, Patel AR. Update on Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2016;9:19.
- Andrew M, John H. The challenge of coronary calcium on coronary computed tomographic angiography (CCTA) scans: effect on interpretation and possible solutions. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(Suppl 2):145-57.
- Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2247-55.
- Osawa K, Miyoshi T, Miki T, Koyama Y, Sato S, Kanazawa S, et al. Diagnostic Performance of First-Pass Myocardial Perfusion Imaging without Stress with Computed Tomography (CT) Compared with Coronary CT Angiography Alone, with Fractional Flow Reserve as the Reference Standard. *PLoS One*. 2016;11:e0149170.
- Assen MV, Vonder M, Pelgrim GJ, Von Knebel Doeberitz PL, Vliegenthart R. Computed tomography for myocardial characterization in ischemic heart disease: a state-of-the-art review. *Eur Radiol Exp*. 2020;4:36.
- Rodriguez-Granillo GA. Delayed enhancement cardiac computed tomography for the assessment of myocardial infarction: from bench to bedside. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:159-70.
- Narula J, Chandrashekar Y, Ahmadi A, Abbasa S, Berman DS, Blankstein R, et al. SCCT 2021 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the society of cardiovascular computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15:192-217.
- Tomizawa N, Chou S, Fujino Y, Kamitani M, Yamamoto K, Inoh S, et al. Feasibility of dynamic myocardial CT perfusion using single-source 64-row CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13:55-61.
- Wang Y, Qin L, Shi X, Zeng Y, Jing H, Schoepf UJ, et al. Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: comparison with conventional catheter coronary angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. *Am J Roentgenol*. 2012;198:521-9.
- Mushtaq S, Pontone G, Conte E, Trabattini D, Galli S, Gili S, et al. Diagnostic accuracy of subendocardial vs. transmural myocardial perfusion defect for the detection of in-stent restenosis or progression of coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2023;17:277-80.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
- Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol*. 1999;277:2363-72.
- Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A, et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1072-84.
- Matsuoka H, Kawakami H, Nagao M, Mochizuki T. Detection of myocardial ischemia using 64-slice MDCT. *Myokangaku*. 2010;50:157-62.
- Yoshida K, Shimada K, Tanaka A, Jissho S, Tanaka H, Yoshiyama M et al. Quantitative analysis of myocardial contrast enhancement by first-pass 64-multidetector computed tomography in patients with coronary heart disease. *Circ J*. 2009;73:116-24.



Şark Çıbanı Hastalığının Şanlıurfa'da 2010-2019 Yılları Arasındaki Epidemiyolojisi

Epidemiology of Leishmaniasis Disease in Şanlıurfa Between the Years of 2010 and 2019

● Burcu BEYAZGÜL, ● İbrahim KORUK, ● Feyyaz BARLAS

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Coğrafi Bilgi Sistemleri'nden yararlanılarak Şanlıurfa'da 2010-2019 yılları arasında şark çıbanı olgu sayılarındaki değişimin bölgelere göre incelenmesi ve riskli alanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tanımlayıcı bir tasarıma sahiptir. Çalışmanın evrenini 2010-2019 yılları arasında Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezi'ne (ŞÇTTM) başvuran ve bu merkezde şark çıbanı tanı ve tedavisi alan hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, ikamet yeri, toplam lezyon sayısı, lezyon yeri, lezyon genişliği, lezyon kliniği ve tedavi türü bilgileri kullanılmıştır. Haritalar yalnızca 10 veya daha fazla olguya sahip 68 mahalleyi içerecek şekilde hazırlanmıştır.

Bulgular: 2010-2019 yılları arasında ŞÇTTM'ye başvuran 10.706 hastanın %45,7'si erkek, %54,3'ü kadındı. 2010-2014 yılları arasında tespit edilen olguların %80'inin Şanlıurfa merkezde ikamet ettiği belirlendi. 2015-2019 yılları arası dikkate alındığında olguların %69'unun merkez ilçelerden Eyyübiye'de yaşadığı tespit edildi. Isı haritalarına bakıldığında 2010-2015 yılları arasında hastaların yaşadıkları yerlerin vektörel olarak güneydoğuya doğru kaydığı tespit edildi.

Sonuç: Şanlıurfa'da 2010'lu yılların başında kuzeybatı mahalleleri riskli iken, ilerleyen yıllarda risk güneydoğu mahallelerine kaymıştır. Göçmen sayısı ve çevresel faktörler nedeniyle önümüzdeki yıllarda olguların çoğunluğunun bu mahallelerde olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz leishmania, epidemiyoloji, haritalama

ABSTRACT

Aim: In the present study, by making use of Geographical Information Systems, it was aimed to examine the changes in the number of cutaneous leishmaniasis cases in Şanlıurfa between the years 2010 and 2019 by the regions and to define the risky areas.

Materials and Methods: The present study has a descriptive design. The universe of study consisted of patients, who applied to Leishmaniasis Diagnosis and Treatment Center (LDTC) and received the diagnosis of leishmaniasis and treatment in this facility between the years of 2010 and 2019. Patients' age, gender, place of residence, total number of lesions, lesion location, lesion width, lesion clinic, and type of treatment were used in the present study. The maps were prepared involving only 68 neighborhoods having 10 or more cases.

Results: Of 10,706 patients who applied to LDTC between the years of 2010 and 2019, 45.7% were male and 54.3% were female. It was determined that 80% of the cases detected between the years of 2010 and 2014 were residing in Şanlıurfa center. Considering the years between 2015 and 2019, 69% of the cases were living in Eyyübiye, one of the central districts. Given the heat maps, it was determined that the places, where the patients were living, vectorially shifted towards the southeast between the years of 2010 and 2015.

Conclusion: While the northwestern neighborhoods in Şanlıurfa were risky in the early 2010s, the risk shifted to southeastern neighborhoods in the following years. It is thought that, in the coming years, majority of the cases would be in these neighborhoods because of the number of immigrants and environmental factors.

Keywords: Cutaneous leishmania, epidemiology, mapping

Sunulduğu Kongre: Bu çalışma 20-21 Ağustos 2022 tarihinde 14. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Feyyaz BARLAS, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel.: +90 505 987 34 93 **E-posta:** feyyazbarlas44@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1379-1924

Geliş tarihi/Received: 10.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Leishmaniasis (şark çıbanı), Leishmania tipi protozoonların neden olduğu bir grup hastalığı ifade eder. Bu hastalığın üç ana formu kutanöz leishmaniasis (KL), visseral leishmaniasis ve mukokutanöz leishmaniasistir¹.

Lokalize KL en yaygın görülen klinik bulgudur. Kum sineği ısırığından 2-8 hafta sonra küçük bir nodül veya papül şeklinde başlar. Genellikle kendini sınırlama eğiliminde olsa da, bir yara izi gelişebilir². Konağın verdiği yanıt farklı atipik formlara (eritematöz volkanik ülser, lupoid, ekzematöz, erizipeloid, verrükoz, kuru, zosteriform, paronişiyal, sporotrikoid, kancriform ve sirküler) neden olabilir ve bazen ikincil enfeksiyonlar görülebilir. KL, birçok dermatozu taklit edebildiği için "büyük taklitçi" olarak da bilinir^{3,4}.

Dünya genelinde 1 milyardan fazla birey şark çıbanı açısından endemik bölgelerde yaşamaktadır. Yılda 1 milyondan fazla yeni KL olgusu görülmektedir¹. Türkiye'de yılda yaklaşık 2500 yeni KL olgusu tespit edilmekte olup yıllık morbidite oranı 3/100.000'dir. Olguların çoğu Şanlıurfa, Adana, Osmaniye ve Hatay illerinde görülmektedir^{3,5}.

Epidemiyolojik haritalar, hastalığın izlenmesinde ve buna yönelik koruma ve kontrol planlarının hazırlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde epidemiyolojik haritalar Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) desteği ile daha faydalı bilgiler sağlayabilmektedir. CBS'ler bir hastalığın dağılımını niteliksel ve niceliksel olarak gösteren sistemlerdir. Mekansal ve zamansal modellerden yararlanarak hastalıkla ilgili risk haritalarının hazırlanmasına olanak sağlarlar⁶⁻⁸.

Bu çalışmada CBS'den yararlanılarak Şanlıurfa'da 2010-2019 yılları arasında KL olgu sayılarındaki değişimin bölgelere göre incelenmesi ve riskli alanların tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı retrospektif bir tasarıma sahiptir. Sonuçlar hastaların kayıtlarından elde edildiği için onam formu gerekmemiştir. Çalışmanın evrenini 2010-2019 yılları arasında Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezi'ne (ŞÇTTM) başvuran ve bu tesiste şark çıbanı tanı ve tedavisi alan hastalar oluşturmuştur. ŞÇTTM, Şanlıurfa ilinde, bu hastalığın tedavi edildiği ana merkezdir. Leishmaniasis hastalarının %90'ından fazlası bu tesiste tedavi edilmektedir.

Bu çalışma için herhangi bir örneklem seçimi yapılmadı ve kayıtlı tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 10.706 hasta 2010 ve 2019 yılları arasında ŞÇTTM tarafından tedavi için takip edildi.

Bu çalışmada kullanılan veriler, hastaların ŞÇTTM'de tutulan elektronik dosyalarından elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet yeri, toplam lezyon sayısı, lezyon yeri, lezyon genişliği,

lezyon kliniği ve tedavi türü bu çalışmada değerlendirme için kullanıldı.

Lezyon yerleri yüz, boyun, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité ve genital bölge olarak kategorize edildi. Birden fazla lezyonu olanlar için her lezyon ayrı ayrı değerlendirildi.

Lezyonların klinik durumları nodül, papül, ülser ve rekidif olarak sınıflandırıldı.

Tedavi yöntemleri intralezyonel (İL) ve intramusküler (İM) olarak gruplandırıldı.

Şanlıurfa ilinin 13 ilçesi bulunmaktadır. Bu ilin 2012 yılında büyükşehir statüsü kazanması ve il yönetiminin değişmesi nedeniyle 2014 yılı ve öncesini kapsayan ŞÇTTM kayıtlarında merkez ilçeler Şanlıurfa merkez olarak belirtilmiştir. Şanlıurfa il merkezi 2015 yılı ve sonrasına ait kayıtlar için Haliliye, Karaköprü ve Eyyübiye olmak üzere üç ilçe olarak yönetilmeye başlanmıştır⁹.

Veriler 2010-2011, 2012-2013, 2014-2015, 2016-2017 ve 2018-2019 olarak gruplandırılarak kullanıldı.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19.04.2023 tarihinde E-49866 onay no'lu etik onay alındı. Ayrıca, şark çıbanı hastalarının verilerinin kullanılması için Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi Statistical Package for the Social Sciences sürüm 20.0 paket yazılımında tanımlayıcı istatistikler kullanılarak gerçekleştirildi. Haritalama Microsoft Excel 2016 3D Maps kullanılarak yapıldı. Mahallelerin koordinatları Tapu ve Kadastro Genel Müdürlüğü'nün Parsel Arama Uygulaması'ndan alınarak harita üzerinde etiketlendi¹⁰. Koordinatları verilen mahallelerde rengin maviden kırmızıya dönüşmesi olgu sayısındaki artışı göstermektedir.

Tanımlayıcı istatistikler tüm hasta verileri kullanılarak hesaplandı. Ancak haritalar sadece 10 veya daha fazla olguya sahip 68 mahalleyi içerecek şekilde hazırlandı. Şanlıurfa dışındaki yerlerden gelen hastalar haritalamaya dahil edilmedi. Belirlenen kriterler kullanılarak olguların %81'i haritalama sürecinde kullanıldı.

BULGULAR

ŞÇTTM'ye 2010-2019 yılları arasında başvuran 10.706 hastanın %45,7'si erkek, %54,3'ü kadındı. Ortalama yaş 20,55±18,17 yıl olarak bulundu (Şekil 1).

Hastaların %58,1'inde tek lezyon bulunurken, %21,2'sinde 2 lezyon saptandı. En fazla sayıda lezyona sahip olan hastada 33 lezyon vardı.

Lezyonların %48,5'i yüz bölgesinde, %1,9'u boyunda ve %2,5'i gövdede bulundu. Ayrıca, lezyonların %45,3'ü üst ekstremitelerde ve %17,6'sı alt ekstremitelerde idi. Sadece 2 olguda genital bölgede lezyon tespit edildi.

Lezyonların %45,2'si ülserli, %44,8'i nodüllü ve %8,8'i papüllü idi. Hastaların %98'i İL tedavi alırken, %0,4'ü İM tedavi aldı ve %1,6'sı bu tedavilerin hiçbirini almadı.

Olguların yıllara göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. En yüksek olgu sayısı 2013 yılında (%15,3), en düşük olgu sayısı ise 2014 yılında (%7,6) görülmüştür (Tablo 1).

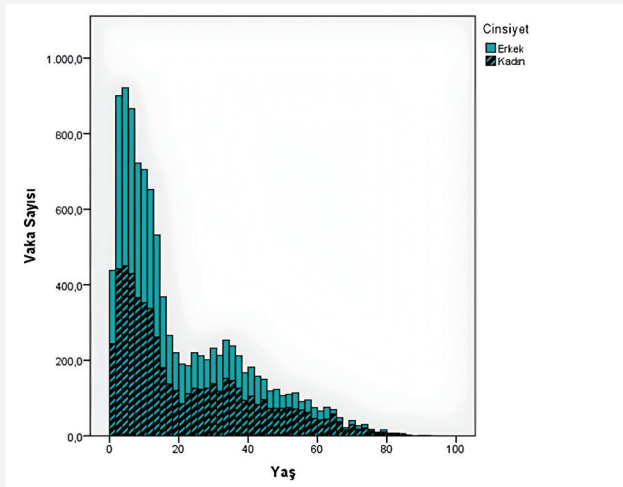
Hastaların yüzde doksan dokuzu Şanlıurfa'da yaşamaktaydı. 2010-2014 yılları arasında tespit edilen olguların %80'inin

Şanlıurfa merkezde ikamet ettiği belirlendi. İl merkezi dışında, ikinci en yüksek hasta yüzdesi (%13,7) Birecik ilçesinde yaşayan hastalardan oluşmaktaydı (Tablo 2).

2010-2014 döneminde tespit edilen olguların %80'inin il merkezinde olduğu, 2015-2019 döneminde ise aynı oranın %85,8 olduğu tespit edildi. Harran, Viranşehir ve Ceylanpınar ilçelerinde 2015-2019 döneminde hem olgu yüzdelerinde hem de sayılarında artış gözlemlendi.

2015-2019 yılları dikkate alındığında, olguların %69'unun merkez ilçelerden Eyyübiye'de yaşadığı, bunu %3,6'lık bir oranla Ceylanpınar ilçesinin izlediği görüldü (Tablo 2).

2010-2019 yılları arasında en yüksek olgu sayılarına sahip üç mahalle Devteyşti (%11,8), Selçuklu (%11,3) ve Osmanlı (%10,8) olmuştur (Tablo 3).



Şekil 1. Olgu sayısının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 1. Olguların yıllara göre dağılımı

Yıl	Sayı	Yüzde
2010	1198	11,2
2011	826	7,7
2012	1019	9,5
2013	1634	15,3
2014	815	7,6
2015	1016	9,5
2016	947	8,8
2017	1,216	11,4
2018	1192	11,1
2019	843	7,9
Total	10706	100,0

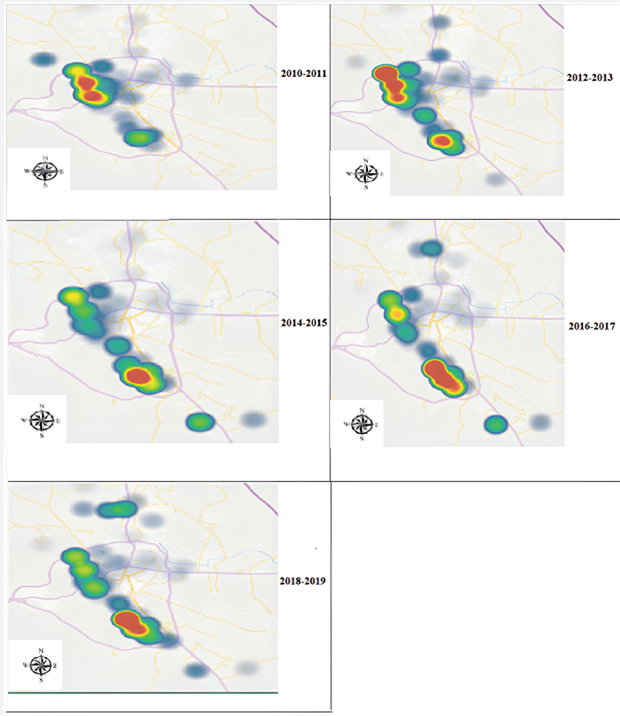
Tablo 2. 2010-2019 yılları arasında olguların ilçelere göre dağılımı

İlçe	2010-2014		İlçe	2015-2019	
	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde
Şanlıurfa merkez	4350	80,0	Eyyübiye	3568	69,0
Birecik	749	13,7	Haliliye	570	11,0
Bozova	93	1,7	Karaköprü	302	5,8
Harran	91	1,7	Birecik	104	2,0
Akçakale	59	1,1	Bozova	58	1,1
Suruç	37	0,7	Harran	147	2,8
Viranşehir	18	0,3	Akçakale	58	1,1
Ceylanpınar	15	0,3	Suruç	16	0,3
Halfeti	12	0,2	Viranşehir	133	2,6
Hilvan	6	0,1	Ceylanpınar	185	3,6
Siverek	4	0,1	Halfeti	13	0,2
Toplam	5434	100,0	Hilvan	6	0,1
			Siverek	7	0,1
			Toplam	5167	100,0

2010 ve 2011 yıllarında en yüksek olgu sayıları Saha (%11,0), Akşemsettin (%8,4), Direkli (%8,1), Buhara (%7,6) ve Devteyşti (%7,6) mahallelerinde tespit edildi. 2012 ve 2013 yıllarında en yüksek olgu sayıları Devteyşti (%27,5), Osmanlı (%8,6), Akşemsettin (%7,4) ve Direkli (%7,2) mahallelerinde görüldü. 2014-2015 döneminde en yüksek sayılar Osmanlı (%16,4), Devteyşti (%8,1) ve Yenice (%7,2) mahallelerinde görülürken, 2016-2017 döneminde en yüksek olgu sayıları Selçuklu (%24,2), Osmanlı (%13,8), Yenice (%9,9), Direkli (%6,4) ve

Tablo 3. 2010-2019 yılları arasında en çok olgu görülen 10 mahallenin dağılımı

Mahalle	İlçe	Sayı	Yüzde
Devteyşti	Haliliye	1259	11,8
Selçuklu	Eyyübiye	1211	11,3
Osmanlı	Eyyübiye	1151	10,8
Direkli	Eyyübiye	618	5,8
Yenice	Eyyübiye	519	4,8
Akşemsettin	Eyyübiye	477	4,4
Süleymaniye	Haliliye	328	3,1
Hayati Harrani	Eyyübiye	313	3,0
Buhara	Eyyübiye	290	2,7
Saha	Birecik	279	2,6
Diğer mahalleler		4261	39,8
Toplam		10706	100,0



Şekil 2. 2010 ve 2019 yılları arasındaki olguların ısı haritası

Devteyşti (%5,1) mahallelerinde görüldü. Son olarak, 2018-2019 döneminde en yüksek olgu sayıları Selçuklu (%28,6), Osmanlı (%11,4) ve Devteyşti (%5,7) mahallelerinde bulundu. Mahallelerdeki sayılardaki değişim Şekil 2'de gösterilen ısı haritasında gösterilmektedir.

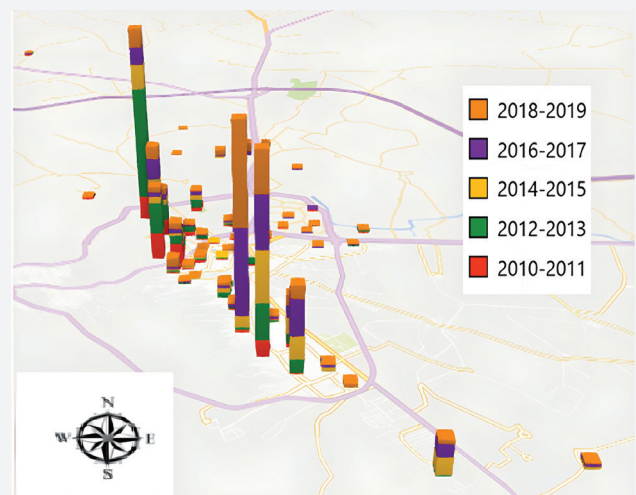
Olgu dağılımına bakıldığında Akşemsettin, Süleymaniye ve Devteyşti mahalleleri ve Selçuklu, Osmanlı mahallelerinde oluşan iki ana odak olduğu ve bunların etrafında çok sayıda küçük odakların yer aldığı görülmektedir. Yıllara göre değişim incelendiğinde bu odakların bazen belirginleştiği bazen de silikleştiği tespit edildi.

Isı haritalarına bakıldığında, hastaların yaşadıkları yerlerin 2010-2015 yılları arasında vektörel olarak güneydoğuya doğru kaydığı, Karaköprü ilçesinde olgu sayısının daha belirgin hale geldiği (ok), Yenice mahallesinin silikleştiği ve 2016 yılından itibaren "ikamet yeri" vektörünün tekrar kuzeybatıya doğru (aynı çizgide) kaydığı tespit edildi.

2010-2019 dönemi için hastaların ikamet yerlerine göre dağılımı Şekil 3'te yığılmış sütunlar halinde sunulmuştur. Olguların çoğu Devteyşti (%11,8), Selçuklu (%11,3), Osmanlı (%10,8), Direkli (%5,8), Yenice (%4,8), Akşemsettin (%4,4), Süleymaniye (%3,1), Hayati Harrani (%3,0), Buhara (%2,7) ve Saha (%2,6) mahallelerinde bulundu. Olgu sayısının Devteyşti, Direkli ve Süleymaniye mahallelerinde 2013 yılından sonra azaldığı, Selçuklu ve Osmanlı mahallelerinde ise 2010-2011 yıllarından sonra arttığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Hastaların çoğunluğunu çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler oluşturdu. Leishmaniasis immüniteyi etkileyen bir hastalık olduğundan, hastalığın endemik olduğu yerlerde bireylerin



Şekil 3. 2010-2019 dönemi için olguların yığılmış sütun sunumu

genç yaşlarda hastalığa yakalandığı ve sonrasında bir daha hastalanmadığı söylenebilir. Hastaların neredeyse yarısında yüz ve üst ekstremitelerde bölgelerinde lezyonların bulunması, parazit bulaştıran sineklerin vücuttaki açık yüzeyleri daha sık ısırdığını düşündürmektedir. Bölgenin yaz mevsiminde çok sıcak olması nedeniyle kültürel bir alışkanlık olarak yerel halkın balkon ve bahçe gibi açık alanlarda uyuması ısırılma olasılığını artırmaktadır.

Türkiye'de şark çıbanı hastalığının en çok görüldüğü il Şanlıurfa'dır ve Türkiye'de her yıl görülen olguların neredeyse yarısı bu ilde görülmektedir¹¹. Olgu sayısının özellikle altyapının yetersiz olduğu, evlerin yetersiz malzemelerle inşa edildiği, ahırların bulunduğu, bireylerin hayvanlarla sık temas ettiği ve gecekondulaşma düzeyinin yüksek olduğu mahallelerde yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Şanlıurfailinden nüfusun %48,1'i merkez ilçelerde yaşamaktadır¹². Olgular bu merkez ilçelerde daha sık görülmüştür. En fazla olgunun görüldüğü Eyyübiye ilçesinde sosyoekonomik ve eğitim durumunun kötü olduğu bilinmektedir¹³. Daha önce yapılan bir çalışmada, şark çıbanı olan çocukların ebeveynlerinin neredeyse %80'inin eğitim düzeyinin ilköğretim ve altında olduğu bildirilmiştir¹⁴. Merkez ilçeler olmalarına rağmen, bu ilçelerde yaşayan bireyler küçükbaz ve büyükbaş hayvanların evlerde tutulması gibi kırsal kesime özgü davranışlar sergilemektedirler. Öte yandan, Eyyübiye ilçesindeki hayvan pazarı ile evlerde ve yakın bölgelerde bulunan hayvan ahırları, bu hastalığın bulaşmasına neden olan kum sineklerinin üremesini kolaylaştırmaktadır^{3,15}. Brezilya'da yapılan bir çalışmada leishmaniasis hastalarının çoğunluğunun kırsal kesimde yaşadığı ve eğitim seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür¹⁶. Düşük eğitim düzeyi, düşük sağlık okuryazarlığı, hastalığın farkına varma ve tedavi olma çabası tedavinin sürdürülmesinde önemli belirleyicilerdir. Bu hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmesi, hastalığın bulaşmasında enfeksiyon zincirinde bir kaynak olarak önemli bir rol oynamaktadır¹⁷. Ayrıca Suriyeli göçmenlerin Eyyübiye ve Haliliye ilçelerinin Devteyşi, Ahmet Yesevi, Süleymaniye, Bağlarbaşı, Şehitlik, Cengiz Topel, Şair Nabi, Yeşildirek, İpekyolu, Sancaktar, İmam Bakır, Yavuz Selim, Eyyüpebi, Hayati Harrani, Eyüpkent, Akşemsettin, Yenice, Muradiye, Direkli ve Kurtuluş mahallelerinde yaşadıklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^{18,19}. Mülteci göçünün, göç alan ülkenin sağlık örüntülerinde değişikliklere neden olabileceği bilinmektedir. Nitekim daha önce Birecik'te 2014-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada şark çıbanı olgularının %76,40'ının Suriyeli olduğu, Gaziantep'te yapılan bir başka çalışmada ise şark çıbanı olgularının mültecilerin göçünden sonra önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir^{20,21}. Benzer şekilde, Lübnan'daki leishmaniasis olgularının %96,6'sının Suriyeli olduğu tespit edilmiştir²².

Şanlıurfa'da Suriyeli göçmenlerin yaşadığı mahalleler zaten şark çıbanının görüldüğü yerlerdir. Ancak göçmenlerin yaşam koşullarındaki zorlukların bu sürece olumsuz katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Öte yandan, bu vektörün yer değiştirmiş olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur²³.

Kötü yaşam koşulları, kalabalık yaşam, tıbbi hizmetlere erişimin olmaması, iletişim zorlukları gibi birçok olumsuz faktör göçmenleri daha fazla etkilemektedir. Leishmania ile mücadele açısından, göçmenler için etkili-erişilebilir bir sağlık hizmeti sunmak çok önemlidir. Ülkeler arası sınır faaliyetlerinin yoğun olduğu yerlerde aktif süreyans ve selektif aktif süreyans faaliyetleri düşünülmelidir.

Şark çıbanı hastaları arasında bu hastalığın bulaşıcılığı ve önlenilebilirliği konusundaki bilgi düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Hastaların çoğunun eğitim düzeyi de düşüktür¹⁷. Şark çıbanı hastaları da faktörü taşıdıkları için aynı zamanda bir hastalık kaynağıdır. Tedavide herhangi bir gecikme olması durumunda, bu kişilerin kendileriyle aynı evde yaşayanlara veya yakın temasta bulundukları kişilere hastalığı bulaştırmaları mümkündür. Özellikle endemik bölgelerde yaşayanların hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve erken başvurunun tedavi için ne kadar önemli olduğunun belirtilmesi önemlidir. Özellikle olgu sayısının yüksek olduğu mahallelerde aktif süreyans yapılması, olguların tespit edilmesi ve hastalığın kaynağının ortadan kaldırılması için tedaviye başlanması önemlidir¹⁷.

Olgular kuzeybatı-güneydoğu hattında hizalanmıştır. Bu sıralamaya paralel olarak Şanlıurfa'da ana rüzgar yönünün kuzeybatı olduğu vurgulanmaktadır²⁴. Bu nedenle kum sineklerinin rüzgarla savrulabileceği²⁵ ve gün içindeki faaliyetlerinin rüzgardan etkilendiği belirtilmektedir²⁶. Libya'da yapılan bir çalışmada, rüzgar hızının daha yüksek olduğu yerlerde sineklerin neden olduğu leishmaniasis olgularının sayısının azaldığı bildirilmiştir²⁷. Mevcut çalışmada böyle bir bulgu olmamakla birlikte, nedensel bir ilişki olup olmadığı araştırılmalıdır. Şanlıurfa'da 2010'ların başında Devteyşi, Akşemsettin, Direkli ve Süleymaniye gibi kuzeybatı mahalleleri riskliken, sonraki yıllarda risk Selçuklu, Osmanlı, Yenice ve Hayati Harrani gibi güneydoğu mahallelerine kaymıştır. Önümüzdeki yıllarda göçmen sayısı ve çevresel faktörler nedeniyle olguların büyük çoğunluğunun bu mahallelerde olacağı düşünülmektedir. Sağlık yöneticilerinin olgu sayısının yüksek olduğu mahallelerde süreyans çalışmaları yapması ve hastalıkla ilgili eğitimler vermesi, ayrıca bu mahallelerdeki altyapı sorunlarının tespit edilerek giderilmesi ve göçmenlerin yoğun olarak yaşadığı mahallelerde göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişiminin kolaylaştırılması gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmadaki olgular sadece ŞÇTTM'ye başvuran hastalardır. Bu merkeze başvurmamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

SONUÇ

Şanlıurfa'da 2010'lu yılların başında kuzeybatı mahalleleri riskli iken, ilerleyen yıllarda risk güneydoğu mahallelerine kaymıştır. Göçmen sayısı ve çevresel faktörler nedeniyle önümüzdeki yıllarda olguların büyük çoğunluğunun bu mahallelerde görüleceği düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19.04.2023 tarihinde E-49866 onay no'lu etik onay alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., İ.K., Dizayn: B.B., İ.K., Veri Toplama veya İşleme: B.B., İ.K., F.B., Analiz veya Yorumlama: B.B., İ.K., F.B., Literatür Arama: B.B., İ.K., F.B., Yazan: B.B., İ.K., F.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. WHO. Leishmaniasis. Last Accessed Date: 14 February, 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1
2. Scorza BM, Carvalho EM, Wilson ME. Cutaneous Manifestations of Human and Murine Leishmaniasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1296.
3. Gürel MS, Yeşilova Y, Ölgün MK, Özbel Y. Türkiye'de kutanöz leishmaniasisin durumu. *Türkiye Parazit Derg.* 2012;36:121-9.
4. Meireles CB, Maia LC, Soares GC, Teodoro IPP, Gadelha MDSV, da Silva CGL, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Acta Trop.* 2017;172:240-54.
5. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Şark Çıbanı Türkiye İstatistik Düzeyleri. Erişim Tarihi: 09 May, 2022. Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoontikvektorel-sarkciban/istatistik>
6. Abedi-Astaneh F, Hajjarian H, Yaghoobi-Ershadi MR, Hanafi-Bojd AA, Mohebbi M, Shirzadi MR, et al. Risk mapping and situational analysis of cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Central Iran: a GIS-based survey. *PLoS One.* 2016;11:e0161317.
7. Shirzadi MR, Javanbakht M, Jesri N, Saghaipoor A. Spatial Distribution of Cutaneous Leishmaniasis Cases Referred to Health Centers of Three Khorasan Provinces in Iran Using Geographical Information System. *Iran J Public Health.* 2019;48:1885-92.
8. Ghatee MA, Taylor WR, Karamian M. The Geographical Distribution of Cutaneous Leishmaniasis Causative Agents in Iran and Its Neighboring Countries, A Review. *Front Public Health.* 2020;8:11.

9. Official Newspaper. Last Accessed Date: 22 March, 2022. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/12/20121206-1.htm>
10. General Directorate of Land Registry and Cadastre. Last Accessed Date: 25 March, 2022. Available from: <https://parselorgu.tkgm.gov.tr/>
11. Zeyrek FY, Töz S, Uluca N, Doni N, Toprak Ş, Özbel Y. Cutaneous Leishmaniasis Cases Caused by *Leishmania infantum* in Şanlıurfa Province, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54:647-56.
12. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları. Last Accessed Date: 29 May, 2022. Available from: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=95&locale=tr>
13. Kahraman SD. Family Profile of The Center of Şanlıurfa Through The Eyes of Mother and Father. *Journal of Harran University Medical Faculty.* 2015;12:1-8.
14. Allahverdi Ş. Changes in psychosocial status and quality of life before and after cutaneous leishmania treatment in 6-17 age group patients with cutaneous leishmania and the factors affecting it. Harran University Faculty of Medicine Department of Public Health 2020.
15. Atakan E, Akbaba M, Sütölük Z, Alptekin D, Demirhindi H, Kis Uludağ S. Hocallı ve Turunçlu (Adana) köylerinde phlebotomus (Diptera; Psychodidae; Phlebotomine) türlerinin populasyon yoğunluğu ve kutanöz leishmaniasis ile ilişkisi. *Türkiye Parazit Derg.* 2010;34:106-11.
16. Grangeiro Júnior CRP, Pimentel JVC, Teixeira Júnior AG, Jesus AF, Galvão TCF, Souza LAA, et al. American cutaneous leishmaniasis in a northeast Brazilian city: clinical and epidemiological features. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51:837-42.
17. Koruk I, Beyazgül B, Kuzan R, Allahverdi Ş. The State of Disease-Related Awareness Regarding Cutaneous Leishmaniasis Cases in Şanlıurfa, Delay Level in Treatment and Reasons for Delay. *Saudi J Med.* 2020;5:292-9.
18. Karademir D, Doğan M. Spatial Analysis of Syrian Refugees: The Şanlıurfa Case. *Journal of Geography.* 2019;39:111-24.
19. Bilbay ÖF. Socio-economic effects of international migration issue: an examination on Haliliye and Eyyübiye districts. *Journal of Politics, Economy and Management.* 2020;3:34-46.
20. Demirkan S, Özlü E, Yıldırım M. An endemic region for cutaneous leishmaniasis: Birecik. *Journal of Clin Anal Med.* 2015;6(Suppl 4):510-3.
21. Özkeklikçi A, Karakuş M, Özbel Y, Töz S. The new situation of cutaneous leishmaniasis after Syrian civil war in Gaziantep city, Southeastern region of Turkey. *Acta Trop.* 2017;166:35-8.
22. Alawieh A, Musharrafieh U, Jaber A, Berry A, Ghosn N, Bizri AR. Revisiting leishmaniasis in the time of war: the Syrian conflict and the Lebanese outbreak. *Int J Infect Dis.* 2014;29:115-9.
23. Zeyrek FY, Gürses G, Uluca N, Yentür Doni N, Toprak Ş, Yeşilova Y, et al. Is the agent of cutaneous leishmaniasis in Şanlıurfa changing? First cases of *Leishmania major*. *Türkiye Parazit Derg.* 2014;38:270-4.
24. Çağlak S, Özlü T, Gündüz S. The Analysis Of Climatic Characteristics Of Şanlıurfa With Interpolation Techniques. *J Int Soc Res.* 2016;9:360-72.
25. Arı T. Antalya ilinde kum sineği (Diptera: Psychodidae) populasyonlarının prallethrin'e karşı hassasiyetlerinin belirlenmesi. 2018.
26. Chaniotis BN, Anderson JR. Age structure, population dynamics and vector potential of *Phlebotomus* in northern California. II. Field population dynamics and natural flagellate infections in parous females. *J Med Entomol.* 1968;5:273-92.
27. Dokhan MR, Kenawy MA, Doha SA, El-Hosary SS, Shaibi T, Annajar BB. Entomological studies of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in relation to cutaneous leishmaniasis transmission in Al Rabta, North West of Libya. *Acta Trop.* 2016;154:95-101.



ACE/NEP Dual İnhibitörü Omapatrilatın İndometazinle İndüklenen Mide Ülserinde Koruyucu Etkileri

Protective Effects of ACE/NEP Dual Inhibitor Omapatrilat for Indomethacin-induced Gastric Ulcer

✉ Kadir Giray ERKAYMAN¹, ✉ Rüstem Anıl UĞAN², ✉ Zeynep Berna AKSAKALLI MAĞDEN¹, ✉ Eda YILMAZ¹, ✉ Ayşe BOZKURT^{1,3}, ✉ Elif ÇADIRCI^{1,4}

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁴Atatürk Üniversitesi, Klinik Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), oksidatif stres ve çeşitli gastroenterolojik mekanizmalarda önemli roller oynar. RAAS etkili bir ajan olan omapatrilat, hem neprilisin nötr endopeptidazı (NEP) hem de anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eder ve bu nedenle mide ülserine karşı koruyucu mekanizmaları etkileyebilir. Dolayısıyla bu çalışmada, omapatrilat tedavisinden kaynaklanan farmakolojik ve biyokimyasal değişiklikleri ortaya çıkarmak için farelerde indometazin tarafından indüklenen bir mide ülseri modelinde omapatrilatın gastroprotektif rolü incelendi.

Gereç ve Yöntem: Kırk iki BALB/c faresi yedi gruba ayrıldı: Kontrol, sadece 40 mg/kg omapatrilat, sadece 25 mg/kg indometazin, indometazin ve 40 mg/kg famotidin, diğer üç grup ise indometazin ve 10-40 mg/kg omapatrilat. Tüm kimyasallar belirlenen dozlarda 0,5 mL %0,9 NaCl solüsyonu içinde oral gavaj ile verildi. Mide ülserleri, famotidin (40 mg/kg) ve omapatrilat (10-40 mg/kg) ile tedavi edilen farelerde indometazin tarafından indüklendi. Mide dokusu örnekleri makroskopik olarak incelendi; ve oksidatif stres biyobelirteçleri malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), NEP, ACE seviyeleri ve ayrıca süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: En iyi antiülser aktivite 40 mg/kg omapatrilat ile ölçüldü, burada ülser gruplarında gözlenen gastrik hasar önemli ölçüde tersine çevrildi ve spesifik famotidin tedavisine en benzer sonuçları verdi. Artan omapatrilat dozuna bağlı olarak, SOD aktivitesinin yanı sıra GSH ve MDA seviyeleri düzeldi. ACE ve NEP seviyeleri kontrol grubundaki seviyelerle benzerdi. Dolayısıyla; gastrotoksitesite ve gastrik ülser endikasyonlarının tersine çevrildiğini gösteren bu makroskopik ve biyokimyasal bulgular, omapatrilatın NEP ve ACE inhibisyonunun indometazin toksitesindeki rolünü ve güçlü gastroprotektif potansiyelini göstermektedir.

Sonuç: NEP ve ACE'nin omapatrilat tarafından ikili inhibisyonu, indometazinle indüklenen mide ülseri ile ilişkili oksidatif stresi baskılayabilir. Dolayısıyla; omapatrilatın ülser tedavisinde koruyucu etkisi yeni tedavi stratejileri arayışlarına yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik ülser, indometazin, neprilisin, oksidatif stres, omapatrilat

ABSTRACT

Aim: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays important roles in oxidative stress and various gastroenterological mechanisms. Omapatrilat, an RAAS-acting agent, inhibits both neprilysin neutral endopeptidase (NEP) and angiotensin converting enzyme (ACE) and may therefore affect protective mechanisms against gastric ulcer. Therefore, this study examined the gastroprotective role of omapatrilat in a mouse model of gastric ulcer induced by indomethacin to reveal pharmacological and biochemical changes resulting from omapatrilat treatment.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif ÇADIRCI, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel.: +90 442 344 87 19 **E-posta:** ecadirci@atauni.edu.tr, elifcadirci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0836-7205

Geliş tarihi/Received: 10.06.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Materials and Methods: Forty-two BALB/c mice were divided into seven groups: control, 40 mg/kg omapatrilat only, 25 mg/kg indomethacin only, indomethacin and 40 mg/kg famotidine, and three groups with indomethacin and 10-40 mg/kg omapatrilat. All chemicals were administered by oral gavage in 0.5 mL of 0.9% NaCl solution at the determined doses. Stomach ulcers were induced by indomethacin in mice treated with famotidine (40 mg/kg) and omapatrilat (10-40 mg/kg). Stomach tissue samples were examined macroscopically. Oxidative stress biomarkers of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), NEP and ACE levels as well as superoxide dismutase (SOD) activity were measured.

Results: The best antiulcer activity was measured with 40 mg/kg omapatrilat, where the gastric damage observed in the ulcer groups was significantly reversed, and gave the most similar results to the specific famotidine treatment. In relation with the increasing omapatrilat dose, SOD activity was corrected as well as GSH and MDA levels. Also the levels of ACE and NEP decreased back towards those measured in the control group. Therefore, these macroscopic and biochemical findings indicating reversal of gastrotoxicity and gastric ulcer indications demonstrate the role of omapatrilat's NEP and ACE inhibition in indomethacin toxicity, and its strong gastroprotective potential.

Conclusion: Dual inhibition of NEP and ACE by omapatrilat may suppress oxidative stress associated with indomethacin-induced gastric ulcer. Therefore, the protective effect of omapatrilat in the treatment of ulcers may lead to the search for new treatment strategies.

Keywords: Gastric ulcer, indomethacin, neprilysin, oxidative stress, omapatrilat

GİRİŞ

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAID) olan indometazin; osteoartrit, romatoid artrit, tendinit, ankilozan spondilit ve travmatik sinovit gibi ciddi enflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır¹. İndometazin, enflamatuvar ağrının tedavisi için yaygın olarak reçete edilmektedir, ancak ciddi gastrointestinal ülserasyona neden olması nedeniyle antienflamatuvar etkileri gölgede kalmaktadır². İndometazinin ayrıca oksidatif stresi arttırdığı ve midedeki kan akışını bozduğu da bulunmuştur³. Mide ülseri olan hastalar yan etkiler nedeniyle indometazin tedavisini bırakmayı tercih etmektedirler⁴.

İndometazin, siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) bilinen bir inhibitörüdür; ve mide ülseri üzerindeki etkilerinin özellikle COX-1 inhibisyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir⁵. Kan basıncı regülasyonunu ve elektrolit dengesini koordine eden multi hormonal bir sistem olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) de mide ülserlerinin etiyolojisinde rol oynadığı yakın zamanda gösterilmiştir^{5,6}. RAAS aynı zamanda enflamasyon ve oksidatif stres gibi patofizyolojik olaylarda da rol almaktadır⁷⁻⁹. RAAS'ın son ürünü olan anjiyotensin II (Ang II), oksidatif strese bağlı olarak vasküler enflamasyon ve endotel disfonksiyonu sırasında da üretilir. Ang II üretimi, vasküler nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aktivitesini artırır ve ayrıca süperoksit oluşumunu destekler. Ortaya çıkan süperoksit oksidatif stresi artırır ve endotel hasarını başlatır⁷. Ang II'nin anahtar aracı olduğu RAAS aktif bir ajan olan omapatrilat, hem neprilisin/nötral endopeptidazı (NEP) hem de anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eder¹⁰. NEP inhibisyonu; daha güçlü vazodilatasyon¹¹, oksidatif stresin azalması ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun azalması gibi faydalarla sonuçlanır^{12,13}. Önceki araştırmalar omapatrilatın endotel disfonksiyonunu önleyebildiğini¹⁴ ve ayrıca böbrek ve kardiyovasküler koruma sağlayabildiğini göstermiştir^{15,16}.

Bu nedenle omapatrilat potansiyel olarak mide ülserine karşı etkili bir tedavi olabilir. Ancak mide ülseri ile ACE/NEP inhibisyonu arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, omapatrilatın indometazin indüklenen mide ülserlerine karşı gastroprotektif rollerini, omapatrilat tarafından NEP ve ACE inhibisyonunun çeşitli oksidan/antioksidan parametreler üzerindeki etkilerini ve bu ikili NEP ve ACE inhibisyonu ile omapatrilatın antiülser rolü arasındaki ilişkiyi inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar

Famotidin, indometazin ve omapatrilat toz malzemeler olarak sırasıyla; Nobel A.Ş. (Türkiye), Merck Sharp & Dohme Corporation (Türkiye) ve Sigma-Aldrich'den (Almanya) satın alındı.

Hayvanlar

40-50 gram ağırlığındaki 42 BALB/c erkek fareler, deneyler boyunca standart koşullar altında (07:00-20:00 ışık süresi, %55 bağıl nem ve 21 ± 2 °C) çelik kafeslerde tutuldu ve gerektiği kadar musluk suyu verildi ve standart pellet yemle beslendi. Tüm hayvan bakımı ve protokolleri Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 157, tarih: 02.08.2018).

Hazırlama ve Tedavi

Fareler yedi gruba (n=6) ayrıldı, 24 saat aç bırakıldı ve aşağıdaki kimyasallar uygulandı:

Grup 1: Sağlıklı,

Grup 2 (OMA): Omapatrilat (40 mg/kg),

Grup 3 (ÜLSER): İndometazin (25 mg/kg),

Grup 4 (ÜLSER+FAMO): İndometazin (25 mg/kg) + Famotidin (40 mg/kg),

Grup 5 (ÜLSER+OMA10): İndometazin (25 mg/kg) + Omapatrilat (10 mg/kg),

Grup 6 (ÜLSER+OMA20): İndometazin (25 mg/kg) + Omapatrilat (20 mg/kg),

Grup 7 (ÜLSER+OMA40): İndometazin (25 mg/kg) + Omapatrilat (40 mg/kg).

Tüm kimyasallar, 0,5 mL %0,9 NaCl çözeltisinin oral gavajı yoluyla verildi. Omapatrilat 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulanmış olup daha önceki deneysel çalışmalarda benzer dozlarda omapatrilatın oksidatif stres parametrelerini etkileyebildiği belirlenmiştir^{17,18}. Uygulanan indometazin dozajı standart literatür bilgisine göre seçilmiştir³. Bu indometazin (25 mg/kg)¹⁹ dozajı, famotidin (40 mg/kg)¹⁹ veya omapatrilat (10, 20 ve 40 mg/kg)^{17,18} uygulandıktan 10 dakika sonra uygulandı²⁰.

Fareler daha sonra 6 saatlik bir sürenin ardından 50 mg/kg öldürücü dozda tiyopental anestezi ile sakrifiye edildi. Farelerin mideleri çıkarıldı, daha büyük eğrilik yüzeyi boyunca açıldı ve ardından salin solüsyonu (%0,9 NaCl) ile yıkandı. Toplanan mide dokusu örneklerinde makroskopik olarak ülserli alanların görüntüleri milimetrik kağıt üzerinde ölçülmüştür²¹. Antiülser aktiviteleri, sağlıklı gruba kıyasla her gruptaki ülserli alandaki azalma yüzdesi olarak hesaplandı.

Biyokimyasal Ölçümler

Cerrahi adımların ardından yaklaşık 75 mg öğütülmüş mide dokusu, bir homojenleştirici (QIAGEN'den TissueLyser II) kullanılarak eppendorf tüplerinde 1 mL fosfat tamponlu salin içerisinde homojenleştirildi ve ardından santrifüjlendi. Toplam protein konsantrasyonları Lowry yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Sigma Aldrich toplam protein kiti TP0300-1KT).

Malondialdehit (MDA) seviyeleri²² ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi²³ standartlarda değerlendirildi ve her numunenin süpernatantı, daha önce tarif edildiği gibi enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA) okuyucu yöntemlerinin değiştirilmiş yöntemlerine göre oda sıcaklığında çalışıldı^{24,25}. Sırasıyla YLA0163MO, YLA1760MO ve YLA0167MO ELISA kitleri kullanılarak üreticinin talimatlara göre kullanıldı, ACE ve neprilisin aktiviteleri ve glutatyon (GSH) seviyesi BioTek Epoch Mikroplaka Spektrofotometresi kullanılarak ölçüldü.

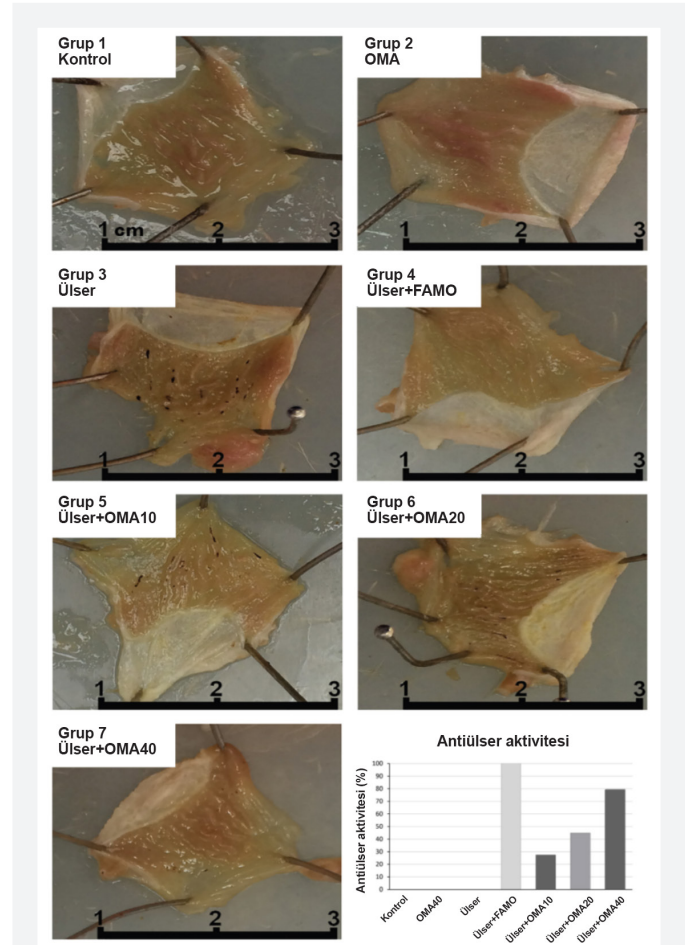
İstatistik Analiz

Biyokimyasal ölçümler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve IBM Statistical Package for the Social Sciences yazılımı sürüm 20.0 kullanılarak Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklar p<0,05'te anlamlı kabul edildi. Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Mide Örneklerinde Mide Ülseri

Her deney grubundaki mide dokularının makroskopik görüntüleri Şekil 1'de gösterilmektedir. Grup 1 (sağlıklı kontrol), 2 (sağlıklı+omapatrilat) ve 4'ten (ülser+famotidin) elde edilen dokularda ülser oluşumuna dair herhangi bir belirti görülmedi ve görsel olarak anlamlı bir fark görülmedi. İndometazin uygulamasından beklendiği gibi, Grup 3 farelerden (indometazin kontrol grubu) elde edilen tüm mide dokusu örnekleri boyunca, mukozal defektlerden oluşan, farklı şekil ve boyutlarda çok sayıda ülser alan gözlemlendi. Bu odaklar belirgin sınırlara sahipti ve çoğunlukla şişmiş noktalarla çevrelenmişti. Sırasıyla 10, 20 ve 40 mg/kg omapatrilat ile ön işleme tabi tutulan grup 5 (OMA10), 6 (OMA20) ve 7'de (OMA40) artan omapatrilat dozajı ile bu noktaların sayısı ve boyutları azalmıştır. Bu bulgular, her deney grubunda ülserli noktaların ölçülen alanları ve bunlara karşılık gelen anti-ülser aktivitesi ile birlikte Tablo 1'de verilmektedir.



Şekil 1. Ülserasyonların gözlemlendiği fare gruplarından alınan mide dokusu örneklerinin makroskopik görüntüleri (ölçek çubukları 2 cm uzunluğunu gösterir)

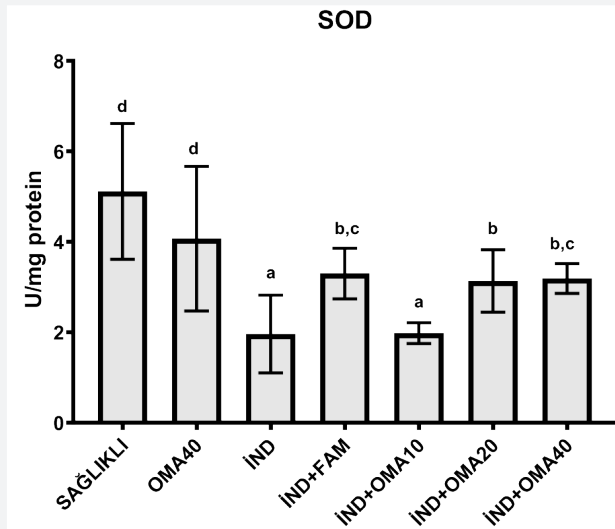
Tablo 1. Ülserli alanların ölçümü ve antiülser aktiviteleri

Gruplar	Ülserli alan (mm ²)	Antiülser aktivite (%)
Sağlıklı	0,0 ^a	-
OMA 40	0,0 ^a	-
ÜLSER	29,0±2,0 ^c	-
ÜLSER+FAMO	0,0 ^a	100,0
ÜLSER+OMA 10	21,0±2,0 ^d	27,5
ÜLSER+OMA 20	16,0±1,2 ^c	44,8
ÜLSER+OMA 40	6,0±0,3 ^b	79,3

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Antiülser aktiviteleri, kontrole kıyasla ilgili gruptaki ülserli alandaki yüzde azalma olarak hesaplandı. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapıldı. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir (p<0,05)

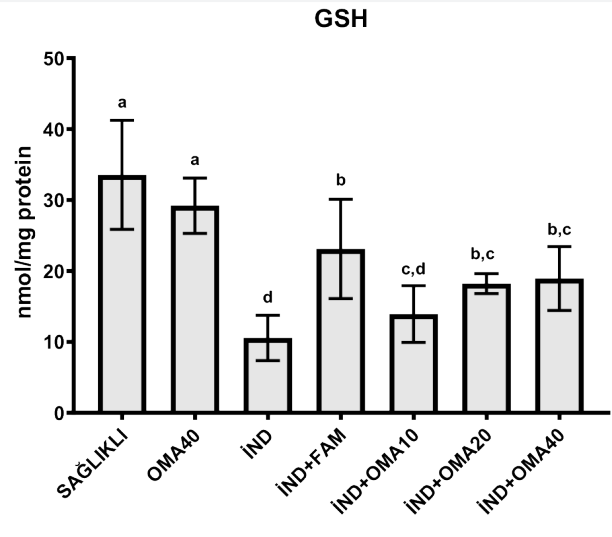
Biyokimyasal Sonuçlar

SOD, MDA ve GSH ölçümleri Şekil 2, 3 ve 4'te grafiksel olarak gösterilmektedir. 20 ve 40 mg/kg omapatrilat ile tedavi gruplarında ölçülen SOD aktivitesi, sağlıklı gruplarda (1 ve 2) ölçülenlere en yakın olanlardır. Grup 3'te en az SOD aktivitesi indometazin uygulamasıyla ölçüldü. Ayrıca 10 mg/kg omapatrilat uygulanan Grup 5'te Grup 3 ile benzer SOD aktivitesi görüldü. GSH ölçümlerinde de benzer sonuçlar elde edildi. En yüksek GSH düzeyi Grup 1 ve 2'de ölçüldü. Grup 3'te GSH düzeyi indometazin uygulamasına bağlı olarak anlamlı derecede azaldı, Grup 4'te ise standart famotidin tedavisiyle çoğunlukla düzeldi. Omapatrilat ile tedavi edilen gruplarda, Grup 5'te GSH



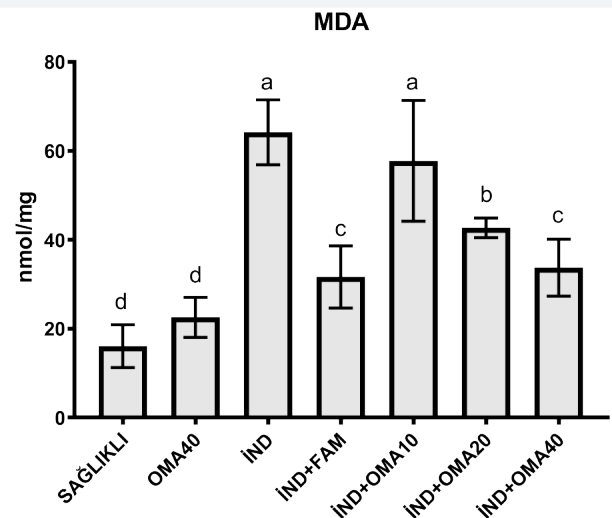
Şekil 2. İndometazinle indüklenen mide ülserinde omapatrilat tedavisinin SOD aktivitesi üzerindeki etkileri (sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir p<0,05)

SOD: Süperoksit dismutaz



Şekil 3. İndometazinle indüklenen mide ülserinde omapatrilat tedavisinin GSH düzeyi üzerine etkileri (sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir p<0,05)

GSH: Glutatyon



Şekil 4. İndometazinle indüklenen mide ülserinde omapatrilat tedavisinin MDA düzeyi üzerine etkileri (sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir p<0,05)

MDA: Malondialdehit

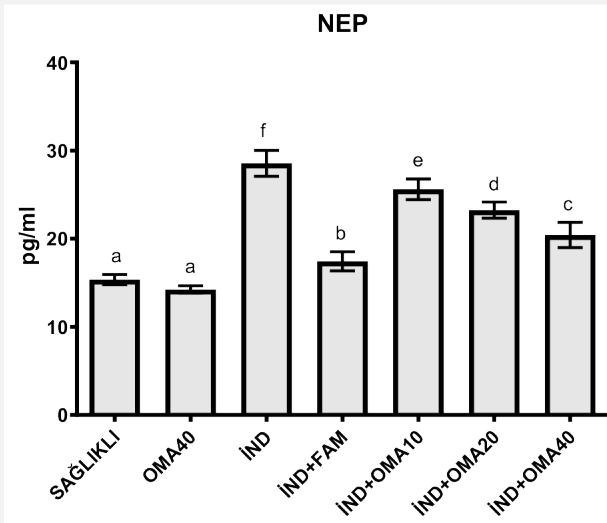
seviyesinde yalnızca küçük bir iyileşme görülürken, Grup 6 ve 7'de GSH seviyeleri, Grup 4'te standart tedaviyle ölçülene istatistiksel olarak benzerdi. MDA ölçümlerinde omapatrilatın oksidatif strese karşı etkinliği de gözlemlendi. Grup 1 ve 2 en düşük MDA düzeylerini gösterirken, en yüksek MDA düzeyleri Grup 3 ve 5'te ölçüldü. Grup 4'teki standart tedavi ve Grup 7'deki 40 mg/kg omapatrilat tedavisi, Grup 1 ve 2'de kaydedilenlere en yakın MDA düzeyleriyle sonuçlandı. SOD aktivitesinin yanı sıra GSH ve MDA düzeyleriyle ilgili bu sonuçlar, omapatrilatın ülserle karşı gastroprotektif potansiyelini göstermektedir. NEP ve ACE faaliyetleri Şekil 5 ve 6'da gösterilmektedir. En düşük NEP ve ACE seviyeleri Grup 1 ve 2'de ölçüldü; ve en yüksek seviye beklediği gibi indometazin nedeniyle Grup 3'te ölçüldü. Omapatrilat dozunun 10 mg/kg'dan 40 mg/kg'a çıkarılmasıyla bu enzim seviyeleri önemli ölçüde azaldı; bu da omapatrilatın hem NEP'yi hem de ACE'yi ikili olarak inhibe edebileceğini gösterir. Ülser oluşumuna paralel olarak hem ACE hem de NEP enzim seviyelerinde artış görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada hem NEP hem de ACE inhibitörü olan ve RAAS yolu üzerinden etki eden omapatrilatın indometazinin neden olduğu mide ülseri hasarını azalttığını gözlemledik. Omapatrilatın oksidan/antioksidan parametrelerle bağlantısı gösterilmiştir. İndometazinin gastrotoksik etki mekanizması ile omapatrilatın antiülser etkisi arasındaki ilişki de araştırıldı. Omapatrilatın mide dokusundaki hem NEP hem de ACE

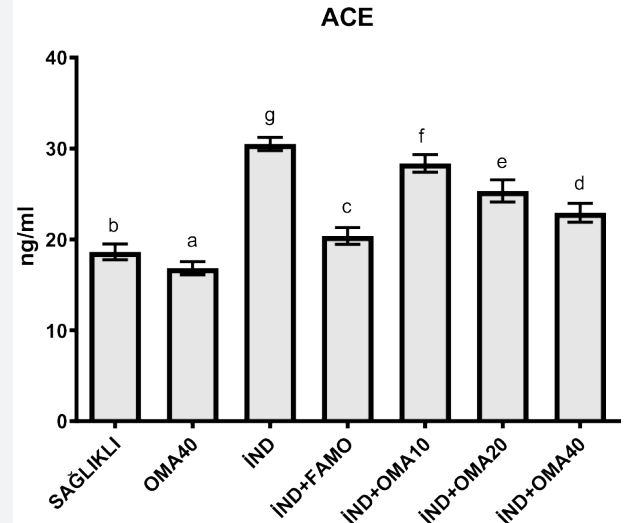
seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Omapatrilat tedavisinin GSH düzeyini ve SOD aktivitesini artırırken, MDA düzeylerini azalttığı gözlemlendi. Bu nedenle omapatrilatın mide ülserinde oksidatif stresin neden olduğu hasarı önlediği gösterilmiştir. Birçok enflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılan indometazin, NSAID'dir. İndometazinin iyi bilinen bir yan etkisi olan mide ülseri oluşumu, enflamasyonu tetiklemek için deneylerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle deneylerimizde indometazin sadece antienflamatuvar ilaç olarak değil aynı zamanda hayvanlarda ülser modeli oluşturmak için de kullanılmaktadır²⁶.

İndometazinin 10, 20 ve 25 mg/kg dozlarında hayvanlarda mide dokusunda önemli hasara neden olduğu gösterilmiştir²⁷. Benzer şekilde, sonuçlarımız sadece 25 mg/kg indometazin alan grupta açıkça görülebilen ülser alanlarını da gösterdi. Famotidin grubunda ülser oluşumu gözlemlenmedi. Omapatrilatın doza bağlı olarak antiülser etki gösterdiği görüldü. En iyi antiülser etkisi 40 mg/kg omapatrilat dozunda kaydedildi. RAAS'ta enflamasyonu ve oksidatif stresi indükleyen Ang II önemli bir son üründür²⁸. Ek olarak Ang II, gastrointestinal sistemdeki reseptörü aktive ederek mide mukozal damar sistemini daraltır²⁹. Gastrointestinal sistemde RAAS'ın mide³⁰, kolon³¹ ve bağırsak³² üzerinde fonksiyonel etkileri olduğu rapor edilmiştir. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör bloker (ARB) ilaçları dahil olmak üzere RAAS'a etki eden ajanların farklı ülser modelleri üzerindeki etkileri daha önce



Şekil 5. İndometazine indüklenen mide ülserinde omapatrilat tedavisinin NEP seviyesi üzerine etkileri (sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir $p<0,05$)

NEP: Nötr endopeptidaz



Şekil 6. İndometazine indüklenen mide ülserinde omapatrilat tedavisinin ACE seviyesi üzerine etkileri (sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Duncan'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı harfe sahip ortalamalar anlamlı derecede farklı değildir $p<0,05$)

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi

incelenmiştir. Örneğin; hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk ACE inhibitörü olan kaptopril, aspirinin neden olduğu mide lezyonları üzerinde antioksidan etkiler göstermiştir³³. ARB'lerin mide kan akışını koruyarak ülserasyonları önlediği ve sempatoadrenal aktivasyonu azalttığı belirlenmiştir³⁴. ARB'lerin sıçanlarda iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı mide hasarını da baskıladığı gösterilmiştir³⁵. Ang II'nin fizyolojik bir antagonisti olan anjiyotensin-(1-7), sıçanlarda stresin neden olduğu mide lezyonlarına karşı da etkili olmuştur⁹. Bu sonuçlar; RAAS'ın farklı aşamalarındaki inhibisyonunun ülser tedavisi sırasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli ülser modellerinde RAAS inhibisyonunun gastroprotektif yapısının altında yatan nedenler olarak potansiyel anti-enflamatuvar, gastro-koruyucu veya anti-oksidatif etkiler gösterilebilir. Bu bulgulara benzer şekilde, burada omapatrilatın ACE'yi inhibe ederek RAAS'ı bloke ettiğini ve mideyi Ang II'ye bağlı olası oksidatif stresten koruduğunu gösterdik. İndometazinin mide üzerindeki toksik etkisinin diğer NSAID'lere göre çok daha şiddetli olduğu bilinmektedir³⁶. İndometazinin gastrointestinal sistem üzerindeki bu etkisinin prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu rapor edilmiştir³⁷. Ancak NSAİİ'lerin gastrik mukozal hasarda rol oynadığı COX teorisi bu hasarı yeterince açıklayamamaktadır³⁸. Örneğin; bazı çalışmalarda tekrarlayan indometazin uygulamasıyla PGE2 oluşumu büyük oranda önlenmiş olsa da mukozal lezyonun azaldığı gözlenmiştir³⁹. Bu durum antiülser aktivite mekanizmasında PG dışında faktörlerin de olabileceğini göstermektedir. Bu düşünceden yola çıkarak oksidan/antioksidan parametrelerin mide mukozal adaptasyon mekanizmasında rol oynayıp oynamadığını belirlemek amacıyla GSH ve MDA düzeylerinin yanı sıra SOD aktivitesi de ölçüldü. Bazı çalışmalarda indometazinin neden olduğu mide hasarının etiopatogenezinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) rol oynadığı gösterilmiştir⁴⁰. ROS'a bağlı doku hasarı, hücre zarında lipid radikallerinin oluşmasıyla başlar. Daha sonra bu radikal önce lipid hidroperoksitlere, en sonunda da MDA, alkan ve aldehit gibi toksik ürünlere dönüşür^{41,42}. ROS'un zararlı etkileri, hücrelerin antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan bileşiklerden oluşan düzenleyici bir ağ aracılığıyla farklı ve güçlü detoksifikasyon mekanizmaları geliştirmesini gerektirmiştir⁴². Bu antioksidanlardan GSH, ROS konsantrasyonlarını belirli seviyelerin altında tutarak doku hasarını önler⁴³. Dolayısıyla beklendiği gibi en yüksek GSH düzeyinin kontrol grubunda ölçüldüğünü gözlemledik. Hasarın en yüksek olduğu indometazin grubunda GSH düzeyi en az ölçüldü. Ayrıca omapatrilatın ülser gruplarında GSH düzeyini doza bağlı olarak arttırdığı görüldü. Antioksidan seviyelerindeki bu artışla birlikte omapatrilatın oksidan/antioksidan dengesinin korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bir başka önemli antioksidan olan SOD'un, indometazinin neden olduğu hasarı kontrol etmede koruyucu bir faktör olarak görev yaptığı gösterilmiştir⁴⁴. Yukarıdaki GSH sonuçlarına benzer şekilde en yüksek SOD aktivitesini kontrol grubunda, en düşük SOD

aktivitesini ise indometazin grubunda ölçtük. Beklendiği gibi omapatrilatın doza bağlı olarak SOD aktivitesinde artışa yol açtığını gözlemledik. Deneylerimizde, omapatrilat ile tedavi edilen ülserli farelerde SOD aktivitesindeki artış, omapatrilatın antioksidan ve antiülser etkilerini göstermektedir. Ölçümümüz 40 mg/kg omapatrilatın standart famotidin tedavisiyle istatistiksel olarak benzer bulgulara yol açtığını göstermiştir.

Dokulardaki aşırı toksik oksijen radikallerinin, bir oksidatif stres biyobelirteci olan MDA'nın oluşumuna yol açan lipid peroksidasyonunu aktive ettiği bildirilmektedir⁴⁵. MDA, reaktif aldehitler üreterek hücre zarı yapısına ve diğer hücre bileşenlerine doğrudan zarar vererek doku hasarına ve çeşitli hastalıklara neden olur⁴⁶. Önceki çalışmalar ülserli mide dokusunda yüksek düzeyde MDA olduğunu göstermiştir⁴⁷.

Benzer şekilde yaptığımız deneylerde de indometazin grubunda MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre dört kat daha yüksek olduğu, omapatrilat uygulanan gruplarda ise yine doza bağlı olarak giderek azaldığı görüldü. SOD aktivitesinde olduğu gibi MDA düzeyleri de 40 mg/kg omapatrilat ve spesifik famotidin tedavisiyle istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İndometazin ile oluşturulan ülser gruplarında SOD aktivitesinde ve GSH düzeylerinde azalma ve buna eşlik eden MDA düzeyinde artış gözlenen başka bir çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu değişiklikler, RAAS yolunu etkileyen bir renin inhibitörü olan aliskiren tedavisi nedeniyle tersine çevrilmiştir⁵. Bu bulgular aynı zamanda RAAS etkili bir ajan olan omapatrilatın antioksidan aktiviteyi teşvik ederek oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. ACE ve neprilisin enzim aktivitelerine ilişkin bulgularımız yukarıda tartışılan oksidatif stres biyobelirteçlerine de benzerdi. Sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında indometazinin ACE ve neprilisin seviyelerini anlamlı derecede artırdığı, famotidin ile bu seviyelerin daha sonra sağlıklı seviyelere döndüğü görüldü. Ülserli farelerde omapatrilat uygulamasıyla, ACE ve neprilisin seviyelerinde 10 mg/kg'dan 40 mg/kg'a kadar omapatrilat dozajıyla orantılı benzer düşüşler kaydettik. Spesifik famotidin tedavisi ve 40 mg/kg omapatrilat ile elde edilen ACE ve neprilisin düzeylerinin her ikisi de, tedavi edilmemiş ülserli farelerde ölçülenlerden önemli ölçüde daha azdı, ancak yine de sağlıklı grubunda ölçülenlerin üzerindeydi. Omapatrilat uygulaması sağlıklı farelerde ACE veya neprilisin düzeylerini değiştirmedi. Sonuç olarak omapatrilat ülser etiolojisinde anahtar rol oynayan Ang II üretimini engelleyerek ülser oluşumunu azalttı. Son çalışmalarda aliskiren ve enalapril gibi RAAS'ı etkileyen ilaçların antioksidan düzeylerini artırmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında hem NEP hem de ACE enzimlerini aynı anda inhibe ettiği bilinen ilk ilaç olan omapatrilat, yakın zamanda geliştirilen RAAS etkili bir ajandır¹⁰. Bu nedenle ACE/NEP yolunun indometazine bağlı mide ülseri üzerindeki olası etkilerini araştırdık ve ülser grubunda her iki enzimin düzeylerinde anlamlı artışlar gördük. ACE ve NEP

düzeylerindeki bu artış mide hasarına eşlik eden bir savunma mekanizması olarak yorumlanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Deneyisel çalışmanın sadece bir ülser modelinde çalışılmış olması ve dokuların histopatolojik olarak incelenememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, yaptığımız deneylerde omapatrilatın en iyi antiülser aktivitesini 40 mg/kg dozunda gösterdik. Makroskobik sonuçlarımız, oksidan/antioksidan düzeyleri ve biyokimyasal ölçümlerimiz, omapatrilatın 40 mg/kg dozajda hem neprilisin hem de ACE seviyelerini azaltarak sağlıklı grubunda ölçülenlere benzer anlamlı anti-ülser etkisi gösterdiğini göstermektedir. Bu bulgular, NEP ve ACE'nin omapatrilat tarafından ikili inhibisyonunun, indometazinle indüklenen mide ülseri ile ilişkili oksidatif stresi baskıladığını göstermektedir. Bu sonuçlar ilk kez mide ülserinde ACE ve NEP enzimlerinin birleşik rolünü ve omapatrilatın oksidatif strese karşı koruyucu etkilerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle omapatrilatın ülser tedavisindeki koruyucu etkilerinin yeni tedavi stratejileri arayışına yol açabileceğini düşünüyoruz.

Teşekkür

Bu çalışma Kadir Giray ERKAYMAN'ın doktora tez çalışmasının bir parçasıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tüm hayvan bakımı ve protokolleri Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 157, tarih: 02.08.2018).

Hasta Onayı: Hayvan deneyidir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.G.E., E.Ç., Konsept: R.A.U., Z.B.A.M., A.B., Dizayn: R.A.U., Z.B.A.M., A.B., Veri Toplama veya İşleme: K.G.E., E.Y., Analiz veya Yorumlama: E.Y., A.B., E.Ç., Literatür Arama: K.G.E., Yazan: K.G.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. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2007;59:247-58.

- da Silva Pantoja P, Assreuy AMS, Silva RO, Damasceno SRB, Mendonça VA, Mendes TS, et al. The polysaccharide-rich tea of *Ximenia americana* barks prevents indomethacin-induced gastrointestinal damage via neutrophil inhibition. *J Ethnopharmacol.* 2018;224:195-201.
- Polat B, Suleyman H, Alp HH. Adaptation of rat gastric tissue against indomethacin toxicity. *Chem Biol Interact.* 2010;186:82-9.
- Toktay E, Yayla M, Sahin L, Harmankaya A, Ozic C, Aksu Kilicle P, et al. The effects of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract on indomethacin-induced stomach ulcer in rats. *J Food Biochem.* 2022;46:14274.
- Halici Z, Polat B, Cadirci E, Topcu A, Karakus E, Kose D, et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chem Biol Interact.* 2016;258:266-75.
- Pawlik MW, Kwiecień S, Ptak-Belowska A, Pajdo R, Olszanecki R, Suski M, et al. The renin-angiotensin system and its vasoactive metabolite angiotensin-(1-7) in the mechanism of the healing of preexisting gastric ulcers. The involvement of Mas receptors, nitric oxide, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67:75-91.
- Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:161.
- Sakuraya K, Endo A, Someya T, Hirano D, Murano Y, Fujinaga S, et al. The synergistic effect of mizoribine and a direct renin inhibitor, aliskiren, on unilateral ureteral obstruction induced renal fibrosis in rats. *J Urol.* 2014;191:1139-46.
- Zhu D, Tong Q, Liu W, Tian M, Xie W, Ji L, et al. Angiotensin (1-7) protects against stress-induced gastric lesions in rats. *Biochem Pharmacol.* 2014;87:467-76.
- Aksakalli-Magden ZB, Ugan RA, Toktay E, Halici Z, Cadirci E. Potential role of angiotensin converting enzyme/neprilysin pathway and protective effects of omapatrilat for paracetamol induced acute liver injury. *Exp Ther Med.* 2022;12:25:66.
- Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17:103-11.
- Hayek T, Hamoud S, Keidar S, Pavlotzky E, Coleman R, Aviram M, et al. Omapatrilat decreased macrophage oxidative status and atherosclerosis progression in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:140-7.
- Ugan RA, Un H, Gurbuz MA, Kaya G, Kahramanlar A, Aksakalli-Magden ZB, et al. Possible contribution of the neprilysin/ACE pathway to sepsis in mice. *Life Sci.* 2020;258:118177.
- Quaschnig T, d'Uscio LV, Shaw S, Lüscher TF. Vasopeptidase inhibition exhibits endothelial protection in salt-induced hypertension. *Hypertension.* 2001;37:1108-13.
- Dong Y, Zhou H, Shaffer E, Atamas N, Liao WC, Wei C. The cardiovascular actions of omapatrilat in spontaneously hypertensive rats. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(Suppl 2):1-5.
- Taal MW, Nenov VD, Wong W, Satyal SR, Sakharova O, Choi JH, et al. Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibition alone. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2051-9.
- Ugan RA, Un H, Gurbuz MA, Kaya G, Kahramanlar A, Aksakalli-Magden ZB, et al. Possible contribution of the neprilysin/ACE pathway to sepsis in mice. *Life Sci* 2020;258:118177.
- Lapointe N, Nguyen QT, Desjardins JF, Marcotte F, Pourdjabbar A, Moe G, et al. Effects of pre-, peri-, and postmyocardial infarction treatment with omapatrilat in rats: Survival, arrhythmias, ventricular function, and remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:398-405.
- Ozbakiş-Dengiz G, Cadirci E, Yurdakan G. Histopathologic evaluation of anti-ulcerogenic effect of montelukast in indomethacin-induced experimental ulcer model. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24:88-92.
- Kuruuzum-Uz A, Suleyman H, Cadirci E, Guvenalp Z, Demirezer LO. Investigation on anti-inflammatory and antiulcer activities of *Anchusa*

- azurea extracts and their major constituent rosmarinic acid. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2012;67:360-6.
21. Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C, Sibilia V, Pecile A, Netti C. Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *Br J Pharmacol.* 1997;120:581-6.
 22. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
 23. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988;34:497-500.
 24. Tatar A, Parlak SN, Yayla M, Ugan RA, Polat E, Halici Z. Effects of allergic rhinitis and desloratadine on the submandibular gland in a rat allergy model. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:1164-9.
 25. Ugan RA, Cadirci E, Halici Z, Toktay E, Cinar I. The role of urotensin-II and its receptors in sepsis-induced lung injury under diabetic conditions. *Eur J Pharmacol.* 2018;818:457-69.
 26. Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Khajuria RK, Singh J, Johri RK, et al. The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from *Boswellia serrata*, in rats. *Phytomedicine.* 2008;15:408-15.
 27. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F, et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res.* 2008;57:39-43.
 28. Welch WJ. Angiotensin II-dependent superoxide: effects on hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2008;52:51-6.
 29. Heinemann A, Sattler V, Jocić M, Wiene W, Holzer P. Effect of angiotensin II and telmisartan, an angiotensin1 receptor antagonist, on rat gastric mucosal blood flow. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:347-55.
 30. Pawlik MW, Sendur R, Biernat J, Brzozowski T, Konturek SJ, Pawlik WW. Inhibition of the renin-angiotensin system protects gastric mucosa against ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology.* 2001;5:196. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)80971-7/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)80971-7/pdf)
 31. Riaz AA, Wang Y, Schramm R, Sato T, Menger MD, Jeppsson B, et al. Role of angiotensin II in ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelium interactions in the colon. *FASEB J.* 2004;18:881-3.
 32. Petnehazy T, Cooper D, Stokes KY, Russell J, Wood KC, Granger DN. Angiotensin II type 1 receptors and the intestinal microvascular dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:1203-10.
 33. Ismail NM, Ibrahim IA, Hashim NB, Jaarin K. Effects of captopril on factors affecting gastric mucosal integrity in aspirin-induced gastric lesions in Sprague-Dawley rats. *Arch Med Sci.* 2013;9:1132-7.
 34. Bregonzio C, Armando I, Ando H, Jezova M, Baiardi G, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade prevents gastric ulcers during cold-restraint stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1018:351-5.
 35. Nakagiri A, Sunamoto M, Murakami M. Angiotensin AT1 receptor blockers suppress ischemia/reperfusion-induced gastric injury in rats. *Inflammopharmacology.* 2007;15:171-4.
 36. Süleyman H, Akçay F, Altinkaynak K. The effect of nimesulide on the indomethacin- and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Res.* 2002;45:155-8.
 37. Kataoka H, Horie Y, Koyama R, Nakatsugi S, Furukawa M. Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1366-75.
 38. Ehrlich K, Plate S, Stroff T, Gretzer B, Respondek M, Peskar BM. Peptidergic and cholinergic neurons and mediators in peptone-induced gastroprotection: role of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol.* 1998;274:955-64.
 39. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(Suppl 5):33-55.
 40. Yasukawa K, Shigemi R, Kanbe T, Mutsumoto Y, Oda F, Ichikawa K, et al. In Vivo Imaging of the Intra- and Extracellular Redox Status in Rat Stomach with Indomethacin-Induced Gastric Ulcers Using Overhauser-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30:1147-61.
 41. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
 42. Pardo-Hernández M, López-Delacalle M, Rivero RM. ROS and NO Regulation by Melatonin Under Abiotic Stress in Plants. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:1078.
 43. Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, Padikkala J. The inhibition of gastric mucosal injury by *Punicagranatum L.* (pomegranate) methanolic extract. *J Ethnopharmacol.* 2005;96:171-6.
 44. El-Missiry MA, El-Sayed IH, Othman AI. Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indomethacin and ethanol in rats. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:694-700.
 45. Talas DU, Nayci A, Polat G, Atis S, Comelekoglu U, Bagdatoglu OT, et al. The effects of dexamethasone on lipid peroxidation and nitric oxide levels on the healing of tracheal anastomoses: An experimental study in rats. *Pharmacol Res.* 2002;46:265-71.
 46. Archer SL, Peterson D, Nelson DP, DeMaster EG, Kelly B, Eaton JW, et al. Oxygen Radicals and Antioxidant Enzymes Alter Pulmonary Vascular Reactivity in the Rat Lung. *J Appl Physiol (1985).* 1989;66:102-11.
 47. Demircan B, Çelik G, Süleyman H, Akçay F. Effects of indomethacin, celecoxib and meloxicam on glutathione, malondialdehyde and myeloperoxidase in rat gastric tissue. *The Pain Clinic.* 2005;17:383-8.



Preeklampsia Tanısı Alan Gebelerde Plasental NRG-1 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi

Immunohistochemical Examination of Placental NRG-1 Expression in Pregnant Women Diagnosed with Preeclampsia

Simge KİLİS¹, Mustafa TOSUN¹, Burcu GÜNAYDIN², Dilan ÇETİNAVCI³, Burcu KASAP⁴, Hülya ELBE⁵

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Öğrencisi, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

³Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji, Muğla, Türkiye

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

ÖZ

Amaç: Preeklampsia; gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri, artmış damar hasarı ve geçirgenliği ve yüzeysel plasenta istilası ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Neuregulin-1 (NRG-1), embriyogenez, anjiyogenez, sinir sistemi gelişimi, miyogenez, gonadogenez için önemli olan bir ligandır. Çalışmamızda NRG-1'in preeklampsideki öneminin ışık mikroskopik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grupları: Grup 1 (kontrol grubu) (n=10): sağlıklı normal gebelerden, Grup 2 (preeklampsia grubu) (n=10): preeklampsia tanısı alan gebelerden oluşmaktadır. Hematoksilen-Eozin ve Periyodik Asit-Schiff boyamaları yapıldı. NRG-1 immün boyaması yapılarak skorlandı.

Bulgular: Kontrol grubunda, sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar ve intervillöz aralık normal histolojik yapıda izlendi. Preeklampsi gebelere ait plasentalardaki villus lümeninin daraldığı ve villusların normal gebelere göre sayıca daha az olduğu görüldü. Sinsityal nod ve villusların etrafında nükleer zincir sayısında belirgin artış tespit edildi. Fetal kapiller sayısının ve fetomaternal bariyer sayısının azaldığı gözlemlendi. Intervillöz ve perivillöz fibrin birikimi belirgin olarak izlendi. Preeklampsia grubunda, villus etrafındaki anti-NRG-1 ile boyanma yoğunluğunun kontrol grubundaki normal gebe plasentalarına göre anlamlı olarak daha az boyandığı tespit edildi (p<0.05).

Sonuç: Preeklampsia, plasentada ışık mikroskopik düzeyde patolojik değişikliklere neden olabildiği gibi, NRG-1 ekspresyonunda da azalmaya neden olmaktadır. NRG-1'in preeklampsia süreci için önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, NRG-1, plasenta, immünohistokimya

ABSTRACT

Aim: Preeclampsia is a multisystemic disease characterized by hypertension, proteinuria, increased vascular damage and permeability, and superficial placental invasion that occurs during pregnancy. Neuregulin-1 (NRG-1) is an important ligand for embryogenesis, angiogenesis, nervous system development, myogenesis, and gonadogenesis. In our study it was aimed to examine the importance of NRG-1 in preeclampsia using light microscopy.

Materials and Methods: Study groups: Group 1 (control group) (n=10): healthy normal pregnant women, Group 2 (preeclampsia group) (n=10): pregnant women diagnosed with preeclampsia. Hematoxylin Eosin and Periodic Acid-Schiff stainings were done. NRG-1 immunostaining was performed and scored.

Results: In the control group, the syncytiotrophoblast layer, villus stroma, fetal vascular structures and intervillous space were histologically normal. It was observed that the lumen of the villi in the placentas of preeclamptic pregnant women was narrowed and the number of villi was less than that of normal pregnant women. A significant increase in the number of nuclear chains was detected around the syncytial node and villi. It was observed that the number of fetal capillaries and fetomaternal barriers decreased. Intervillous and perivillous fibrin deposition was clearly observed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilan ÇETİNAVCI, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji, Muğla, Türkiye

Tel.: +90 531 352 45 66 **E-posta:** drdilancetinavci@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4148-7711

Geliş tarihi/Received: 28.07.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.08.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



In the preeclampsia group, it was determined that the staining intensity with anti-NRG-1 around the villus was significantly less than the normal pregnant placentas in the control group ($p<0.05$).

Conclusion: Preeclampsia can cause pathological changes in the placenta at the light microscopic level, as well as a decrease in NRG-1 expression. We think that NRG-1 may be an important marker for the preeclampsia process.

Keywords: Preeclampsia, NRG-1, placenta, immunohistochemistry

GİRİŞ

Preeklampsi gebelerin %5-10'unda görülen, maternal hipertansiyon, proteinüri, artmış damar hasarı ve damar geçirgenliği ile karakterize olan multisistemik bir hastalık olup, perinatal ölümlerin ve sakatlıkların ana nedenlerinden biridir^{1,2}. Preeklampsi, gestasyonun 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı proteinürinin eşlik ettiği *de novo* hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon, en az iki ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Proteinüri ise 24 saatlik idrarda 300 mg protein kaçağı olarak tanımlanmaktadır³. Preeklampsi insan türüne özgü bir hastalık olup, diğer türlerde preeklampsi veya benzeri gebelik patolojileri gözlenmez⁴. Preeklampsinin nedeni halen tam olarak belirlenemese de, birden fazla etkenin rol aldığı kabul edilir.

Plasenta fetusa anne aracılığıyla besin iletimi, termoregülasyon, fetal immüniteyi sağlama, hormon salgılama, atıkların uzaklaştırılması ve gaz alışverişi gibi görevleri olan gebelik sürecinde varlığını sürdüren bir organdır⁵. Preeklampsinin gebeliğe özgü bir hastalık olması ve plasentanın tahliyesi ile bulguların tamamen gerilemesi dikkate alındığında, preeklampsi gelişiminde en önemli rolün plasentaya ait olduğu kabul edilmiştir⁶. Plasental damarlarda endotel hasarı, azalmış perfüzyon ve vazospazmin bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir^{3,7}. Preeklampside, plasenta kaynaklı oksidatif strese artış olduğu ve maternal dolaşımda oksidatif stres ürünlerinin seviyelerinde yükselme görüldüğü, bununla beraber antioksidan aktivitede azalma olduğu tespit edilmiştir⁸. Son dönemlerde plasentanın fetusa olan etkileri üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Bu amaçla çeşitli plasental hücreler, proteinler, hormonlar ve faktörler incelenmiştir. Fetus ve plasentanın gelişimine etki eden bu faktörler fetus ve plasenta hakkında birçok önemli bilgiyi açığa çıkarmaktadır⁹.

Preeklampsi patofizyolojisinde; anjiyojenik proteinler, hücre adezyon molekülleri ve enflamasyon sisteminin mikrovasküler disfonksiyonundaki rolleri büyük önem arz etmektedir³. Çeşitli hastalıkların patogenezinde araştırılan güncel bir sinyal yolu molekülü olan neuregulin-1 (NRG-1), ErbB reseptörlerine bağlanarak, aktivasyon sağlayan ve hücrelerarası etkileşimlere aracılık eden bir ligandır^{10,11}. NRG-1, on beş farklı protein üretmektedir ve anjiyogenez, embriyogenez, miyogenez, gonadogenez ve sinir sistemi gelişimi için önemlidir^{11,12}. NRG-

1, ErbB ailesinin transmembran tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşime girerek hedef hücrelere sinyal göndermektedir. Bu sayede hücrelerde çoğalma, göç ve farklılaşmayı uyarır¹³. Günümüze kadar yapılan bilimsel yayınlar incelendiğinde, preeklampsinin gebeler arasında önemli bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. Literatürde NRG-1'in çeşitli hastalıklar ile ilgili bağlantılarını inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, preeklampsideki rolünü araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. NRG-1'in normal gebelerde ve preeklampsi tanısı alan gebelerde immünohistokimyasal dağılımı ve ekspresyon seviyesi bilinmemektedir. Bu sebeple; çalışmamızda normal gebelerin plasentasındaki NRG-1 ekspresyonu ile preeklampsi tanısı alan gebelerin plasentasındaki NRG-1 ekspresyonunu karşılaştırarak, NRG-1'in preeklampsideki önemini incelemeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gruplar

Çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalayarak katılmak isteyen gönüllü gebelerden alınan plasenta doku örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma grupları: Grup 1 (kontrol grubu): Hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı normal gebeler (n=10) Grup 2 (preeklampsi grubu): Preeklampsi tanısı alan gebeler (n=10). Kontrol grubu; polikliniğe başvuran koroner arter, karaciğer, böbrek hastalığı ve diyabeti olmayan gönüllü sağlıklı gebelerden oluşmaktadır. Gebelere, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından rutin uygulanan gebelik muayenesi yapıldı. Preeklampsi tanısı, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ve üstünde olması ve 0,3 g/24 saat ve üstü proteinüri olması ile konuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Sağlıklı kontrol grubu - 38-40. gebelik haftasında - Araştırmaya katılmaya gönüllü - 18-40 yaş arası,

- Preeklampsi grubu - 38-40. gebelik haftasında - Araştırmaya katılmaya gönüllü - 18-40 yaş arası - Preeklampsi tanısı olan.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Ağır bir fiziksel hastalığa sahip olan, alkol, sigara ve uyuşturucu madde kullanımı olan, vücut kitle indeksi >30, gestasyonel diyabet, pregestasyonel diyabet, karaciğer ve böbrek

yetmezliği, herhangi bir endokrin bozukluğu, hematolojik hastalığı olanlar, gastrik ya da intestinal cerrahi öyküsü ve son üç ay içinde herhangi bir sebeple medikal tedavi almış olanlar, kronik enflamasyon veya enfeksiyonu olan olgular ve obstetrik ultrasonda fetal biyometrisi %10-90 persentil dışında bulunan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Histolojik Analiz

Analiz için, 38-40. haftalarda sezaryen ya da normal yolla doğum yaparak çalışmaya dahil olan gebelerin plasentalarından alınan doku örnekleri ameliyathanede serum fizyolojik ile yıkanmasının ardından, %10'luk formaldehit çözeltisine aktararak, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histokimya Laboratuvarı'na getirildi. Placenta dokuları formadehitte tespit edildikten sonra rutin histolojik takip işlemlerinden geçirildi. Örnekler ilk olarak, 3-4 mm'lik parçalara ayrılıp, plastik doku takip kasetlerinde oda ısısında 48 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyon işleminin bitmesinin ardından parçalar 24 saat akan çeşme suyunda yıkanıp ardından yükselen alkol derecelerinde (%70, %80, %96, %100) dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom cihazı yardımıyla alınan 5 µm'lik kesitler, histokimyasal ve immünohistokimyasal (IHC) incelemeler için lamlara alındı. Hazırlanan bu lamlarda, dokunun lama adezyonunu artırmak için 37 °C'lik etüvde 2 saat bekletildikten sonra, genel histolojik yapıyı gözlemlmek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Periyodik asit-Schiff (PAS) boyama yöntemleri uygulandı. Kesitler, Nikon Eclipse 80i ışık mikroskobu ve Nikon görüntü analiz sistemi ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

İmmünohistokimyasal Analiz

Bu çalışmada, anti-NRG-1 antikoru kullanılarak IHC boyama yöntemi uygulandı. Kesitler 58 °C'de 1 saat etüvde deparafinize edildikten sonra, ksilende 15 dakika bekletilerek daha sonra azalan alkol serilerinden (%100-70) geçirilip, distile suya alındı. Distile suda 5-10 dakika bekletilen kesitler, antijenleri açığa çıkarmak için kaynayan sitrat tamponu içine alınan kesitler, 7 dakika sitrat ile muamele edilip, tampon içinden çıkarılmadan soğumaya bırakıldı. Soğuyan kesitler önce distile su ile, ardından fosfat buffer solusyon (PBS) ile 1-2 dakika yıkandıktan sonra, hidrofobik kalem (pappen) ile doku kesitlerinin sınırları çizilip, nemli ortam kabına dizildi. Daha sonra kesitlere hidrojen peroksit uygulanarak 10 dakika bekletildi, ortamın sıcak olması için kaynamış su platforma konup, platformun kapağı kapatıldı. Ardından hidrojen peroksit dokudan uzaklaştırılarak kesitler PBS ile 3 kez 5 dakika yıkandıktan sonra, protein blok damlatılıp 5 dakika bekletildi. Ardından kesitler çok iyi silkelenerek protein blok uzaklaştırıldı. Kesitler yıkanmadan firmanın önerdiği oranda dilüe edilen anti-NRG-1 (sc-393006) primer antikoru damlatılarak 2 saat nemli bir ortamda bekletildi. Daha sonra PBS ile 3 kez 5 dakika

yıkandıktan sonra sekonder antikor ile 10 dakika muamele edilip, PBS ile 3 kez 5 dakika yıkandı. Sonraki basamak olan, streptavidin horse-radish peroksidaz kompleksinde 10 dakika muamele edildikten sonra, PBS ile 3 kez 5 dakika yıkanıp substrat-kromojen (AEC; 3, aminoetil 9, karbazol) solüsyonu ile 3 dakika inkübe edildi (renk reaksiyonu gözlenene kadar). PBS ile 3 kez 5 dakika yıkanıp, distile suda çalkalandıktan sonra kesitlere Mayer's hematoksilen boyası yapıldı (1 dakika). Önce çeşme suyunda ardından distile suda yıkanan kesitler entellan ile kapatıldı.

IHC boyamanın değerlendirilmesi: İmmün boyama uygulanmış lameller ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse 80i, Japonya) değerlendirildi. Lamellerdeki antikor ile işaretlenmiş alanlar x20'lik büyütmede incelendi. Hücrelerin boyanma yoğunluğu boyama yok (-), zayıf (+), orta (++) ve kuvvetli (+++) olarak skorlandı ve görüntü analiz sistemi ile fotoğraflar çekildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 14 istatistik programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal-Wallis varyans, ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

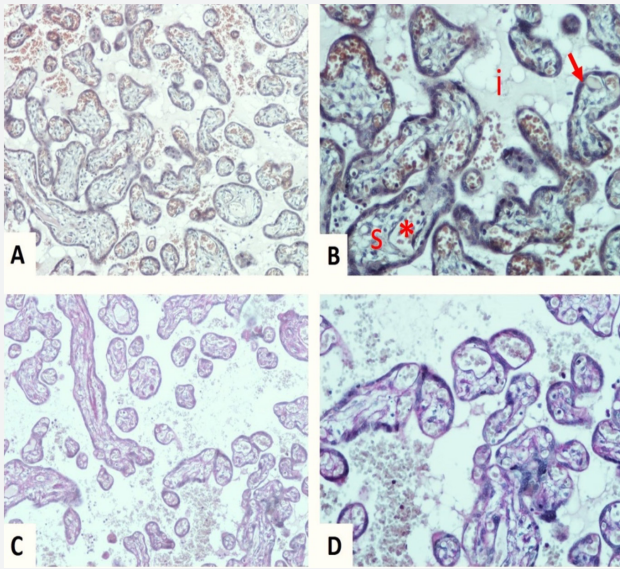
BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

H-E ve PAS ile boyanmış kesitlerde plasental koryon villusları histolojik olarak incelendi. Kontrol grubuna ait kesitlerde sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar ve intervillöz aralık normal histolojik yapıda izlendi. Maternal taraftan fetal tarafa doğru gittikçe, serbest villus sayısının artış gösterdiği tespit edildi. Villusların etrafını çeviren sinsityotrofoblast tabakası düzenli, ince bir tabaka olarak gözlemlendi. Sinsityal düğüm ve sinsityal nükleer zincir yapıları oldukça az tespit edildi. Villuslardaki fetal kapillerler, sayıca fazla ve villus stromasına dağılmış halde görüldü. Fetomaternal bariyerlerin ince ve düzgün şekilde olduğu izlendi (Şekil 1).

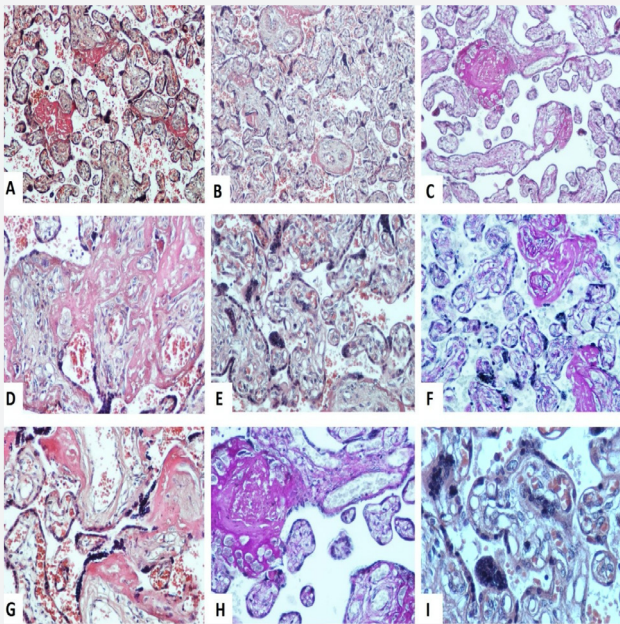
Preeklampşik gebelere ait H-E ve PAS ile boyanmış kesitler incelendiğinde; plasentalardaki villus lümeninin daraldığı ve villusların normal gebelere göre sayıca daha az olduğu görüldü. Sinsityal nod ve villusların etrafında nükleer zincir sayısında belirgin artış tespit edildi. Fetomaternal bariyer sayısının ve fetal kapiller sayısının azaldığı gözlemlendi. Venlerin bir kısmında dilatasyon mevcuttu. Terminal villöz stromanın kollajenden zengin olduğu görüldü. Intervillöz ve perivillöz fibrin birikimi belirgin olarak izlendi (Şekil 2).

IHC bulgular anti-NRG-1 boyanma yoğunluğuna göre değerlendirildi. Placentalarda anti-NRG-1 ifadesinin hücrelerin



Şekil 1. Kontrol grubuna ait plasenta kesitleri (normal gebelerden alınan). A) H-E; x10. B) H-E; x20. C) PAS; x10. D) PAS; x20. Yıldız; fetal vasküler yapı, ok; sinsityotrofoblast, s; stroma, i; intervillöz aralık

H-E: Hematoksilen-Eozin, PAS: Periyodik asit-Schiff



Şekil 2. Preeklampsia gebelere ait plasenta kesitleri (Grup 2). A) H-E; x10. B) H-E; x10. C) PAS; x10. D) H-E; x20. E) H-E; x20. F) PAS; x20. G) H-E; x20. H) PAS; x20. I) H-E; x40

H-E: Hematoksilen-Eozin, PAS: Periyodik asit-Schiff

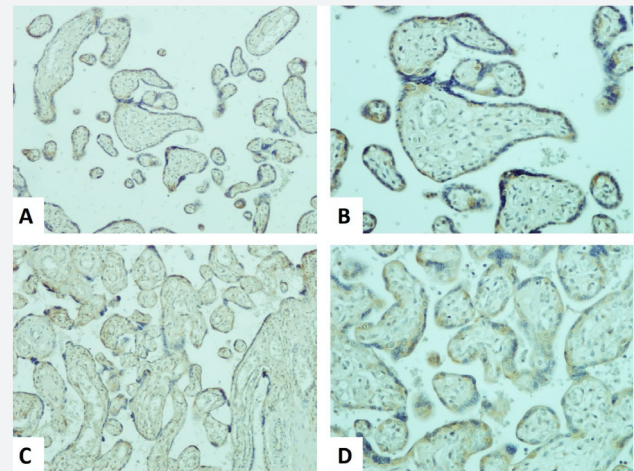
nükleus ve sitoplazmasında olduğu görüldü. Kontrol grubuna ait plasental NRG-1 ifadesinin, villus etrafındaki trofoblast hücrelerinde kuvvetli (+++) boyanma, villus mezenkimal bağ doku hücrelerinde ve kapiller endotelinde ise orta zayıf (++) boyanma olduğu görüldü. Preeklampsia grubunda, villus etrafındaki anti-NRG-1 ile boyanma yoğunluğunun kontrol grubundaki normal gebe plasentalarına göre anlamlı olarak daha az boyandığı tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 1, Şekil 3).

TARTIŞMA

Preeklampsia, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri olan, endotel hasarı ile böbrek, karaciğer, beyin ve akciğer dahil vücuttaki bir çok sistemi etkileyen gebelikte görülen bir hastalıktır¹⁴. Preeklampsili gebelerin plasenta biyopsilerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) protein düzeylerini belirlemek için yapılan çalışmada Akercan ve ark.¹⁵ normal gebe plasentasına göre preeklampitik grupta; en dıştaki sinsityal tabaka, ara sitotrofoblast ve mezenşim tarafından desteklenen iç fetal kılcal damarlardan oluşan her villusta, bu üç katmanın çok güçlü VEGF immünoreaktivitesi meydana getirdiğini ortaya koydu. Preeklampsia veya intrauterin büyüme kısıtlaması ile komplike olan gebeliklerde NF- κ B ekspresyonu ile trofoblastik hücre apoptozisi arasındaki ilişkiyi göstermek için 34 gebede

Tablo 1. Anti-neuregulin-1 immünreaktivitesi

Gruplar	Trofoblastlardaki boyanma yoğunluğu	Villus mezenkimal boyanma yoğunluğu
Grup 1: Normal	+++	++
Grup 2: Preeklampsia	++	+



Şekil 3. Anti-NRG-1 immünreaktivitesi. A) Grup 1: Kontrol, Normal plasenta; x10. B) Grup 1: Kontrol; x20. C) Grup 2: Preeklampsia; x10. D) Grup 2: Preeklampsia; x20

NRG-1: Neuregulin-1

yapılan bir çalışmada; preeklampsili gebelerin plasentasının IHC incelemesinde normal gebelere göre daha NF- κ B, ifadesinin arttığı, M30 ifadesinin arttığı, kaspaz-3 ifadesinin azaldığı ve bcl-2 ifadesinin azaldığı gösterilmiştir¹⁶. Shu ve ark.'nın¹⁷ preeklampsili plasentadaki apoptozun anneksin V yöntemi ile klinik önemini araştırdıkları çalışmada; anneksin V'in, plasentadaki trofoblastlarda tespit edildiği ve bu hastalardan alınan plasentadaki anneksin V'nin boyama yoğunluğunun, normal plasentaya kıyasla azaldığını tespit etmişlerdir. Apoptoz, preeklampsinin patogenezinin her adımında yer almaktadır. Apoptozun azalması, fetüse karşı maternal bir bağışıklık tepkisini indükleyebilirken, artmış apoptoz plasental iskele ve ardından sistemik endotel hasarı sürecini etkileyebilir¹⁸. Çalışmamızda normal gebelere ait plasentalara kıyasla, preeklampsi gebelere ait plasentalarda villus lümeninin daraldığı ve villusların sayıca daha az olduğu, sınırsız nod ve villusların etrafında nükleer zincir sayısında belirgin artış olduğu gözlemlendi. Ayrıca preeklampsi gebelere ait plasentalarda fetal kapiller sayısının ve fetomaternal bariyer sayısının azaldığı, venlerin bir kısmında dilatasyon izlendi. Terminal villöz stromanın kollajenden zengin olduğu tespit edildi. Intervillöz ve perivillöz fibrin birikimi belirgin olarak gözlemlendi.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; NRG-1'in kardiyovasküler sistem gelişimi ve yetişkin kalp fonksiyonunun sürdürülmesi için önemli bir molekül olduğu ve anjiyogenezin pozitif bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir¹⁹. Russell ve ark.²⁰ NRG-1 ve ErbB moleküllerinin vasküler endotel hücrelerden ekspres edildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte Xu ve ark.'nın²¹ miyokardiyal hücreler üzerine yaptıkları bir çalışmada; NRG-1'in miyokardiyal hücreleri oksidatif hasara karşı korumasını, endoplazmik retikulum stresi düzenleyerek meydana getirdiği gösterilmiştir. NRG-1, trofoblast büyümesini ve farklılaşmasını destekler²². Yapılan son çalışmalarda, NRG'lerin metabolik olayların endokrin düzenleyicileri olduğu gösterilmiştir. NRG-1 iskelet kası, kalp kası ve sinir dokunun büyümesinde ve gelişmesinde temel rol oynar. NRG-1/ErbB yolu, nöromusküler ve kalp rahatsızlıklarının tedavisi için potansiyel bir hedef olarak kabul edilir²³. Düşük NRG-1 seviyelerine sahip erken doğmuş yenidoğanların kısa süreli morbidite geliştirme riski daha yüksek olduğu tespit edilmiştir²⁴. NRG-1'in perinatal beyin beyaz madde hasarında potansiyel endojen koruyucu olabileceği bildirilmiştir²⁵. Fock ve ark.²² insan desidual stromal hücreler tarafından da NRG-1 ekspres edildiğini ve NRG-1'e bağımlı ErbB2-ErbB3 sinyal yolunun, farklılaşmış trofoblast hücre popülasyonlarının hayatta kalması için gerekli olduğunu göstermişlerdir. NRG-1, blastosist implantasyonu için de gereklidir²⁶. NRG-1 insan plasentasında hem maternal hem de fetal kısımda gözlenmiştir. Bunun plasental büyümeden de sorumlu olabileceği düşünülmektedir¹¹. Çalışmamızda, preeklampsi grubunda, villus etrafındaki anti-NRG-1 ile

boyanma yoğunluğunun kontrol grubundaki normal gebe plasentalarına göre anlamlı olarak daha az boyandığı tespit edildi ($p<0,05$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda, düşündüğümüz sonuçları ortaya koymakla birlikte, bazı sınırlamalara sahiptir. En önemli sınırlama, preeklampsi multisistemik bir rahatsızlık olması sebebiyle biyokimyasal verileri de olmalıydı. Bunun yanı sıra, elektron mikroskopi ile incelemelerden elde edilen veriler de sonuçları daha güvenilir hale getirebilir.

SONUÇ

Gebelik sürecinde meydana gelebilen preeklampsi, plasentada ışık mikroskopik düzeyde patolojik değişikliklere neden olabileceği gibi, NRG-1 ekspresyonunda da azalmaya neden olmaktadır. Anjiyogenez, embriyogenez, miyogenez, gonadogenez ve sinir sistemi gelişimi için önemli olan NRG-1'in preeklampsi süreci için önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma gebelerde preeklampsi durumunda plasentanın histopatolojik değişimlerini göstermenin yanı sıra, NRG-1'in rolüne değinen ilk çalışmadır. Bu bakımdan, literatüre temel bilgi düzeyinde önemli bir katkı sağlamıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.02.2020 tarih ve 04/II sayılı karar ile çalışmanın yapılmasının etik açısından uygun olduğuna dair onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.K., Konsept: H.E., S.K., M.T., Dizayn: H.E., S.K., M.T., Veri Toplama veya İşleme: B.G., D.Ç., S.K., M.T., Analiz veya Yorumlama: H.E., D.Ç., S.K., M.T., Literatür Arama: D.Ç., S.K., M.T., Yazan: D.Ç., H.E.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için TÜBİTAK 2209/A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Programı'ndan finansal destek alınmıştır (1919B012002091)..

KAYNAKLAR

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005;365:785-99.
2. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102:181-92.

3. Tulmaç ÖB. Gebelikte hipertansif bozukluklar; tanım, sınıflandırma ve patofizyoloji. KÜ Tıp Fak Derg. 2012;14:17-23.
4. Rosenberg KR, Trevathan WR. An anthropological perspective on the evolutionary context of preeclampsia in humans. J Reprod Immunol. 2007;76:91-7.
5. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:409-16.
6. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. Reprod Biol Endocrinol. 2009;7:70.
7. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77:67-75.
8. Madazli R, Benian A, Aydın S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol. 2002;22:477-80.
9. Koç A. Düşük Tehdidi Vakalarında, Maternal Serum hPL, hCG, ve SPI Seviyelerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi, Uzmanlık Tezi, Ankara.1988.
10. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J. 2000;19:3159-67.
11. Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. Exp Cell Res. 2003;284:14-30.
12. Crone SA, Lee KF. Gene targeting reveals multiple essential functions of the neuregulin signaling system during development of the neuroendocrine and nervous systems. Ann N Y Acad Sci. 2002;971:547-53.
13. Britsch S. The neuregulin-1/ErbB signaling system in development and disease. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2007;190:1-65.
14. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. Front Physiol. 2018;9:973.
15. Akercan F, Cirpan T, Terek MC, Ozcaker HT, Giray G, Sagol S, et al. The immunohistochemical evaluation of VEGF in placenta biopsies of pregnancies complicated by preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2008;277:109-14.
16. Aban M, Cinel L, Arslan M, Dilek U, Kaplanoglu M, Arpacı R, et al. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study. Tohoku J Exp Med. 2004;204:195-202.
17. Shu F, Sugimura M, Kanayama N, Kobayashi H, Kobayashi T, Terao T. Immunohistochemical study of annexin V expression in placenta of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 2000;49:17-23.
18. Levy R. The role of apoptosis in preeclampsia. Isr Med Assoc. 2005;7:178-81.
19. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. Circ Res. 20126;111:1376-85.
20. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. Am J Physiol. 1999;277:2205-11.
21. Xu M, Wu X, Jie B, Zhang X, Zhang J, Xin Y, et al. Neuregulin-1 protects myocardial cells against H2O2-induced apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress. Cell Biochem Funct. 2014;32:464-9.
22. Fock V, Plessl K, Draxler P, Otti GR, Fiala C, Knöfler M, et al. Neuregulin-1-mediated ErbB2-ErbB3 signalling protects human trophoblasts against apoptosis to preserve differentiation. J Cell Sci. 2015;128:4306-16.
23. Zhang L, Lu B, Wang W, Miao S, Zhou S, Cheng X, et al. Alteration of serum neuregulin 4 and neuregulin 1 in gestational diabetes mellitus. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:20420188211049614.
24. Lubis BM, Ramayani OR, Ganie RA, Tjipta GS, Effendi SH. Association of Neuregulin Levels and Neuregulin-1 Polymorphism with Short-term Morbidities in Preterm Neonates. Iran J Neonatol. 2021;12:22-9.
25. Dammann O, Bueter W, Leviton A, Gressens P, Dammann CE. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage. Neonatology. 2008;93:182-7.
26. Brown N, Deb K, Paria BC, Das SK, Reese J. Embryo-uterine interactions via the neuregulin family of growth factors during implantation in the mouse. Biol Reprod. 2004;71:2003-11.



Koroner Arter Bypass Grefti Uygulanan Hastalarda Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör 1 3'UTR 188C>T Gen Polimorfizmi

Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1 3'UTR 188C>T Gene Polymorphism in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting

İD Nurten BAHTİYAR¹, İD Onur BAYKARA², İD Yalçın HACIOĞLU³, İD Tuba ÖNER², İD Fatma Behice ÇİNEMRE⁴, İD Birsen AYDEMİR⁵, İD İlhan ONARAN², İD Caner ARSLAN⁶, İD Çiğdem TEL⁷, İD Rauf HAMİD⁷, İD Berk ARAPI⁷, İD Ali Rıza KIZILER⁸, İD Gönül KANIGÜR-SULTUYBEK⁹

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye*

⁴*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye*

⁵*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye*

⁶*Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Kocaeli, Türkiye*

⁷*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁸*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye*

⁹*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik bir süreçtir. Enflamasyon ve yüksek lipid düzeyleri aterosklerozdaki patolojik değişikliklerde rol oynar. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) gibi genetik faktörler de hastalık sürecine dahil olabilir. Bu çalışmada koroner arter bypass greft (KABG) uygulanan hastalarda okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü 1 (OLR1) 3'UTR188C>T gen polimorfizmi, C-reaktif protein (CRP) ve lipid durumunun etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma popülasyonunu KABG geçirmiş 109 KAH hastası ve 127 sağlıklı kontrol oluşturdu. OLR1 3'UTR188C>T polimorfizmi, PCR-RFLP tekniği kullanılarak genotiplendi. Otomatik biyokimya analizörü ile serum CRP, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: OLR1 3'UTR188C>T genotiplerinin ve alellerinin dağılımı, KABG'li KAH hastaları ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda serum CRP seviyeleri yüksekti ($p<0,001$), ancak HDL-K ve LDL-K seviyeleri iki grup arasında farklı değildi. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, aile öyküsü, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleri hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksekti (her biri için $p<0,001$). CRP seviyeleri, TT, CT ve CC genotiplerine sahip hastalarda aynı genotiplere sahip kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,05$).

Sonuç: OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizmi, ateroskleroz duyarlılığında yer almayabilir. Ancak sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus ve dolaşımdaki CRP seviyeleri gibi aterosklerozdaki geleneksel risk faktörleri KABG popülasyonumuzda artmıştır. OLR1 3'UTR188C>T ve farklı OLR1 SNP'lerin değerlendirilmesi, aterosklerozdaki tek ve birleşik etkileri açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter bypass greftleme, OLR1 geni, 3'UTR188C>T polimorfizmi, CRP, lipid düzeyi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurten BAHTİYAR, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 548 88 31 **E-posta:** nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2420-8415

Geliş tarihi/Received: 25.07.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ABSTRACT

Aim: Coronary artery disease (CAD) is a pathological process characterized by atherosclerotic plaque accumulation in the epicardial arteries. Inflammation and high lipid levels play a role in pathological changes in atherosclerosis. Besides traditional risk factors, genetic factors such as single nucleotide polymorphism (SNPs) can be involved in disease process. In this study, we aimed to evaluate the effects of oxidized low density lipoprotein receptor 1 (OLR1) 3'UTR188C>T gene polymorphism, C-reactive protein (CRP), and lipid status in patients with coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and Methods: The study population consisted of 109 CAD patients who had undergone CABG, and 127 healthy controls. The OLR1 3'UTR188C>T polymorphism was genotyped using PCR-RFLP technique. Serum CRP, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were measured with an automatic biochemistry analyzer.

Results: The distribution of the OLR1 3'UTR188C>T genotypes and alleles did not differ significantly between CAD patients with CABG and controls. Serum CRP levels were increased in patients compared to the control group ($p<0.001$), but HDL-C, and LDL-C levels were not different between two groups. Traditional risk factor such as cigarette smoking, alcohol use, family history, diabetes mellitus and hypertension were increased in patients compared to the control group ($p<0.001$, for each). The CRP levels were higher in patients with the TT, CT, and CC genotypes than in controls with the same genotypes ($p<0.001$, $p<0.01$, and $p<0.05$, respectively).

Conclusion: OLR1 3'UTR 188C>T polymorphism may not be involved in susceptibility to atherosclerosis. However, traditional risk factors in atherosclerosis such as smoking, alcohol consumption, family history, hypertension, diabetes mellitus, and circulating CRP levels were increased in our CABG population. The evaluation of OLR1 3'UTR188C>T and different OLR1 SNPs may be useful for their single and combined effects in atherosclerosis.

Keywords: Coronary artery bypass grafting, *OLR1* gene, 3'UTR188C>T polymorphism, CRP, lipid level

GİRİŞ

Koroner arter bypass grefti (KABG), aterosklerotik plak tarafından kısmen veya tamamen tıkanmış olan koroner arterleri bypass etmek için damarların greft olarak kullanıldığı cerrahi bir prosedürdür¹. Ateroskleroz, arterlerde lipidlerin, fibröz elementlerin birikmesi ve kalsifikasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu süreç endotelin aktivasyonu ile başlamakta ve ardından enflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dizi olay vazokonstriksiyona ve aterom plağı oluşumuna yol açmaktadır².

Birçok çalışma aterosklerozun biyolojik ve genetik temelinesi açıklamaya çalışmıştır³⁻⁶. Deneyisel çalışmalar aterosklerozun patofizyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olmasına rağmen klinik boşluklar devam etmektedir⁵. Ateroskleroz gibi kronik hastalıklarda rol oynayan genetik faktörleri incelemek için kullanılan çeşitli yöntemler, hastalığın gelişimindeki genetik temele odaklanmıştır. Ancak ateroskleroz gibi çoğu kronik hastalıkta hastalıkların gelişimini belirlemek için çeşitli çevresel faktörlerin etkisi altında birden fazla etki eden gen araştırılmıştır. Bu genlerin tanımlanması aday gen yaklaşımını takip etmiştir. Lipid mobilizasyonunda yer alan ateroskleroz genlerinin patogenezinin anlaşılmasına dayanarak, örneğin enflamasyon ve endotel fonksiyonu ile ilişki, aterom veya kardiyovasküler olayların varlığı incelenmiştir⁷. Koroner arter hastalığı (KAH) süreciyle ilişkili genlerin üç kategoriye ayrılabilir: hastalığa neden olan genler, duyarlılık genleri ve hastalıkla ilişkili genler^{8,9}.

Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü 1'i (OLR1) kodlayan insan geni, 12p13.1-p12.3 kromozomuyla eşleşmekte ve 5 intron tarafından kesintiye uğrayan 6 eksondan oluşmaktadır. *OLR1* geni, sıklıkla kardiyovasküler

bozukluklarla ilişkili kromozomal bölgedeki konumu ve ürününün lipid metabolizma yollarındaki biyokimyasal rolü nedeniyle kardiyovasküler hastalık için iyi bir aday gendir^{10,11}. Altı kodlamayan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) OLR1'in 3'-terminal kısmındaki ekson 5'in alternatif eklenmesinde ve OLR1'in ekson 5'inden yoksun LOXIN transkript varyantının ekspresyonunda rol oynadığı rapor edilmiştir. 3'UTR (188C>T), intron 5 (IVS5-27G>T ve IVS5-70A>G) ve intron 4 (IVS4-14A>G, IVS4+27G>C, IVS4-73C>T) dahil olmak üzere bu 6 kodlamayan polimorfizm, haplotip blok bölgesinde yer almakta ve LOXIN ekspresyonunu değiştirerek KAH gelişme riskini etkilemektedir^{12,13}. Çalışmalar OLR1'in ateroskleroz ve tromboz patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir^{13,14}. *OLR1* geninin 3'-UTR'sindeki bir polimorfizm olan 188C>T'nin KAH ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{13,15} ancak bu polimorfizmin damar hastalıklarıyla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁶⁻¹⁸. Ayrıca proenflamatuvar etkilere sahip olan C-reaktif proteinin (CRP) vasküler hücreler üzerinde proaterojenik ve protrombotik etkiler göstererek KAH patogenezinde rol oynayabileceği de rapor edilmiştir¹⁹. Bu bilgileri dikkate alarak Türk toplumunda KABG uygulanan hastalarda OLR1 188C>T polimorfizmi ile serum CRP ve lipid düzeylerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasına KABG ameliyatı geçirmiş 109 hasta (30 kadın ve 79 erkek) ve 127 sağlıklı kontrol (47 kadın ve 80 erkek) dahil edildi. Hastaların ve kontrollerin ortalama yaşı sırasıyla 58 ve 50 idi. Kontrol grubu olarak herhangi bir kardiyovasküler olay öyküsü olmayan ve herhangi

bir KAH semptomu olmayan sağlıklı kişiler dahil edildi. Dışlama kriterleri arasında kanser, otoimmün, böbrek veya karaciğer hastalığı yer alıyordu. Tüm katılımcılar Türk kökenliydi ve örnek ve veri toplanmadan önce imzalı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 162, onay tarihi: 20.05.2022). Tüm prosedürler, insan deneylerinden sorumlu komitenin (kurumsal ve ulusal) ve/veya 1964 Helsinki Bildirgesi'nin ve sonraki versiyonlarının etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Kan Örnekleri

Kan örnekleri, bir gecelik açlığın ardından etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren iki tüpe alındı. EDTA içeren kan tüplerinden biri genotip analizi için kullanıldı ve analize kadar -80 °C'de saklandı. Diğer tüp ise 400 x g'de 4 °C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri eppendorf tüplere ayrıldı ve analize kadar -20 °C'de bekletildi.

Biyokimyasal Analizler

CRP'nin plazma konsantrasyonları, Dade Behring kitleri (BN II Sistem Analizörü Dade Behring, Almanya) kullanılarak nefelometrik immünolojik analiz ile belirlendi. Ayrıca plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyeleri, ticari kitler (Cobas 8000, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak otomatik kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü.

DNA İzolasyonu ve Genotipleme

DNA izolasyonu için kan EDTA içeren tüplere alındı. Üreticinin talimatlarına uygun olarak periferik kan lökositlerinden DNA ekstrakte etmek için Roche DNA saflaştırma kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanıldı. İzole edilen DNA örnekleri -80 °C'de dondurularak saklandı. OLR1 188C>T polimorfizmi, standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) prosedürleri ve restriksiyon enzimi kullanılarak genotiplendi. Kullanılan iki primer çifti vardı: F: 5'-TGTCACATTTTGATTCTAGCTA-3' ve R: 5'-GTTTCTCCATGTTCTGCTTTCA-3' idi. PCR karışımı (20 µL toplam hacim), 25 ng gDNA, her primerden 10 pmol/µL ve her bir dNTP'den 2,5 mM, 2,5 U i-Taq™ DNA polimeraz, 1 x PCR reaksiyon tamponu ve 1 x jel yükleme tamponu içeren 2 x PCR MasterMix çözeltisinden (intron Bioteknoloji, Kore) oluşuyordu. PCR'yi gerçekleştirmek için bir Techne Thermal Cycler (Applied Biosystems Gene Amp PCR System 9700, Singapur) kullanıldı. PCR koşulları sırasıyla: 94 °C'de 2 dakika süreyle başlangıç denatürasyonu, ardından 94 °C'de 20 saniye süreyle 40 döngü denatürasyon, 51 °C'de 10 saniye süreyle tavlama ve 72 °C'de 30 saniye süreyle uzama basamağını içermektedir. Nihai amplikon uzatması 72 °C'de 5 dakika süreyle gerçekleştirildi. PCR amplikonları %2 agaroz jelde elektroforez ile ayrıldı ve

etidyum bromür boyama ile görselleştirildi. 188C>T PCR ürünü 207 bp idi. Amplifiye edilen PCR ürünleri, KpnI (Invitrogen Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, ABD) restriksiyon enzimi (10 ünite/µL) ile 37 °C'de gece boyunca inkübe edildi. KpnI uygulamasından sonra iki fragman elde edildi: C aleli için 184 ve 23 bp ve T aleli için 207 bp'lik tek bir fragman. Sindirilen DNA'lar 1 x Tris borat EDTA tamponu içerisinde %3 agaroz jel üzerinde ayrıldı ve ardından etidyum bromür çözeltisi ile boyandı. 188C>T genotipleri Polaroid kamera kullanılarak tespit edildi ve ultraviyole ışık altında görüntülendi.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol değerlerinin analizinde Statistical Package for the Social Sciences statistic 21.0 programı kullanıldı. Hardy-Weinberg dengesi ki-kare testiyle analiz edildi. Genotip ve alel frekansları olgular ve kontroller arasında ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Olasılık oranı ve %95 güven aralığı kullanılarak alelik ve genotip dağılımları arasındaki etkiler değerlendirildi. Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında eşleştirilmemiş Student's t-testi (normal dağılım değişkenler) veya Mann-Whitney U testi (normal dağılmayan değişkenler) kullanıldı. P<0,05 değeri minimum istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

KABG uygulanan hastaların ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), HDL-K, LDL-K ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sigara, alkol kullanımı, aile öyküsü, diyabet, CRP, hipertansiyon ve diastolik kan basıncı artmıştı (sırasıyla, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,05).

OLR1 3'-UTR 188C>T gen polimorfizmini incelendi, KABG hastaları ve kontrol gruplarındaki genotiplerin frekansları Tablo 2'de verildi. TT, CT ve CC genotiplerinin dağılımı olgularda sırasıyla %53,21, %26,60 ve %20,18, kontrollerde ise sırasıyla %46,45, %33,85 ve %19,69 idi. İki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). Ayrıca T ve C alellerinin dağılımı olgularda sırasıyla %66,51 ve %33,48, kontrollerde ise sırasıyla %63,38 ve %36,61 idi (p>0,05) (Tablo 2).

OLR1 3'-UTR 188C>T gen polimorfizminin VKİ, CRP, HDL-K, LDL-K ile kan basıncı ve kan basıncı düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için bu parametreleri hasta ve kontrollerdeki genotip grupları arasında karşılaştırıldı (Tablo 3). TT, CT ve CC genotipli hastalarda CRP düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p<0,01 ve p<0,05). Ayrıca CC genotipli hastalarda sistolik kan basıncı düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre

daha yüksekti ($p<0,05$). TT genotipli hastalarda diyastolik kan basıncı düzeyleri aynı genotipli kontrollere göre daha yüksekti

Tablo 1. Koroner arter bypass greftlemesi yapılan hastalar ile sağlıklı kontrollerin klinik özellikleri

Parametreler	Hasta (n=109)	Kontrol (n=127)	p
Yaş, medyan (min-maks) (yıl)	58 (32-76)	50 (35-69)	AD
Cinsiyet (E/K)	79/30	80/47	AD
VKİ (kg/m ²)	27,66±5,15	27,01±4,05	AD
Sigara kullanımı, sayı (%)	85 (77,98)	19 (14,96)	0,001
Alkol kullanımı, n (%)	89 (81,65)	23 (18,11)	0,001
Aile öyküsü, n (%)	75 (68,80)	59 (46,45)	0,001
Diabetes mellitus, n (%)	41 (37,61)	1 (0,79)	0,001
Hipertansiyon, n (%)	68 (62,39)	1 (0,79)	0,001
LDL-K (mg/dL)	127,46±37,54	123,86±34,04	AD
HDL-K (mg/dL)	42,79±13,66	46,79±15,48	AD
CRP (mg/dL)	13,30±19,02	3,49±2,96	0,001
Sistolik basınç (mmHg)	134,13±14,97	130,53±5,76	AD
Diyastolik basınç (mmHg)	78,11±10,75	76,61±11,29	0,030

Veriler ortalama±SD olarak sunuldu ve n (%).

SD: Standart deviasyon, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, CRP: C-reaktif protein, AD: Anlamli değil, min-maks: Minimum-maksimum, VKİ: Vücut kitle indeksi, E/K: Erkek/Kadın

Tablo 2. Koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastalar ve kontrol gruplarında OLR1 3'UTR188C/T polimorfizminin genotiplerinin ve alel frekanslarının dağılımı

Gen	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	p	OR (%95 GA)
LOX-1 3'UTR188C/T polimorfizmi	109	127		
Genotipler				
TT	58 (53,21)	59 (46,45)		1
CT	29 (26,60)	43 (33,85)	0,276	1,45 (0,74 -2,82)
CC	22 (20,18)	25 (19,69)	0,156	0,523 (0,21-21,28)
Aleller				
T	145 (66,51)	161 (63,38)		1
C	73 (33,48)	93 (36,61)	0,357	1,20 (0,82-1,75)

Genotipler ve alel frekansları n (%).

OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı

($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında aynı genotipin diğer parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

OLR1 olarak da adlandırılan lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörünü kodlayan insan geninin, kardiyovasküler hastalıklar için iyi bir aday olduğu ve kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili bir kromozomal bölgede yer aldığı rapor edilmiştir¹⁰. Ayrıca *OLR1* genindeki SNP'ler de araştırılmıştır. KAH gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹². OLR1 3' UTR 188C>T polimorfizmi, regülatör bağlanma bölgesini değiştirerek ve dolayısıyla protein homeostazisini değiştirerek LOX-1 ekspresyonunu etkileyebilir²⁰. Bu nedenle çalışmamızda KABG uygulanan hastalarda OLR1 3' UTR 188C>T polimorfizmi araştırıldı, ayrıca CRP, lipid ve kan basıncı düzeyleri aynı genotip dağılımlarında değerlendirildi.

Literatürde damar hastalıklarında OLR1 188C>T polimorfizmini araştıran çalışmalarda çelişkili bulgular rapor edilmiştir^{13,15,16,18,21}. Mango ve ark.¹³ İtalyan popülasyonunda akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda 3' UTR 188C>T polimorfizmini incelemiş, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı değişiklik olduğunu, T aleli taşıyıcılığının kardiyovasküler olay riskini artırdığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Guo ve ark.²¹ 188C>T polimorfizminde T alelinin sıklığının, Çin popülasyonundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aterosklerotik serebral enfarktüsü hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir²¹. Novelli ve ark.¹⁵ 3'UTR 188C>T SNP'nin miyokard enfarktüsü ile ilişkisini doğrulamışlardır ($p<0,003$). Cheng ve ark.²² 3'UTR 188C>T'nin KAH duyarlılığını arttırdığına dair 8 çalışmayı içeren bir meta-analiz bildirmişlerdir. On bir araştırmanın bulgularını içeren bir başka meta-analiz çalışmasında 188C>T polimorfizmindeki varyant genotipinin KAH riskinin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür²³.

Ancak damar hastalıklarında OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizminde değişiklik bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Liu ve ark.²⁴ Kuzey Çin Han popülasyonunda LOX-1 gen polimorfizmi, 3'UTR 188C>T ile serebral enfarktüs arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ancak 3'UTR 188C>T ile serebral enfarktüs riski arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Sentinelli ve ark.¹⁶ İtalyan popülasyonunda KAH ve kontroller arasında *OLR1* geninin alel frekanslarında anlamlı bir fark olmadığını ve 3' UTR 188C>T polimorfizminin çalışılan popülasyonda KAH patogenezinde rol oynama ihtimalinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Trabetti ve ark.¹⁷ İtalyan popülasyonunda KAH'taki 3'UTR SNP'lerin alel veya genotip dağılımında, KAH olmayan deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Kurnaz ve ark.¹⁸ Türk toplumunda 3'UTR 188C>T SNP ile KAH varlığı arasında korelasyon görülmediğini, genotip grupları arasında

Tablo 3. Koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastalarda ve kontrollerde OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmine göre VKİ, HDL-K, LDL-K, CRP, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı düzeyleri

Parametreler	Hasta grubu OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmi			Kontrol grubu OLR1 3'UTR188C/T polimorfizmi		
	TT	CT	CC	TT	CT	CC
VKİ (kg/m ²)	27,93±4,64	27,21±3,02	27,58±7,99	27,23±4,27	29,09±3,69	26,89±3,93
HDL-K (mg/dL)	41,47±12,97	46,07±16,31	42,62±11,97	44,55±8,78	52,80±25,28	41,50±3,53
LDL-K (mg/dL)	123,71±39,31	126,30±36,34	145,69±32,17	122,87±27,53	127,10±49,74	119,00±16,67
CRP (mg/dL)	12,55±15,82^{a***}	14,86±23,52^{b**}	13,01±20,16^{c*}	3,52±2,39	3,44±3,83	3,57±2,32
Sistolik kan basıncı (mmHg)	134,68±14,86	133,00±17,07	133,69±10,18^{c*}	133,07±6,71	128,42±4,49	121,14±5,52
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79,25±10,66^{a*}	77,11±12,07	76,86±10,07	76,89±11,25	79,58±10,64	74,08±7,73

Veriler ortalama±SD olarak sunuldu. Koyu renkle yazılan değerler istatistiksel anlamlılığı belirtir.

Hasta grubundaki ^aTT genotipleri ile kontrollerin TT genotipleri, hasta grubundaki ^bCT genotipleri ile kontrollerin CT genotipleri, hasta grubundaki ^cCC genotipleri ve kontrollerin CC genotipleri, *p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001, (Student's t-test veya Mann-Whitney U testleri).

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, CRP: C-reaktif protein

karşılaştırma analizinde ve kardiyovasküler risk faktörlerinin ortalama değerlerinde farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Tripathi ve ark.²⁵ Kuzey Hindistan popülasyonundaki 3'UTR 188C>T polimorfizminin KAH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark göstermediğini bildirmiştir.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, KABG hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında OLR1 3'UTR 188C>T genotipi ve alel dağılımlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Literatürde 3'UTR 188C>T polimorfizmi ile ilgili olarak bildirilen çelişkili bulgular, çalışma popülasyonlarının sınırlı olmasından, polimorfizmlerin etnik çeşitliliğinden ve karmaşık çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

KAH gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra sigara içme, fiziksel hareketsizlik, aşırı kilo, kontrolsüz stres, sağlıksız beslenme gibi değiştirilebilir faktörler ile ileri yaş, erkek cinsiyet, ırk gibi değiştirilemeyen faktörler de etkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörlerinin de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığını bildirmektedir²⁶. Aterojenezin, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (OxLDL'ler) yüksek plazma ve doku seviyeleri tarafından desteklendiği bilinmektedir. Ox-LDL'ler proenflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırarak damar duvarına monosit toplanmasına ve vasküler endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ox-LDL'ler makrofajları aterosklerotik plaklar oluşturan köpük hücrelerine dönüştürülmektedir²⁷.

Stancel ve ark.¹⁹ CRP ve LOX-1'in aterojenezde ox-LDL ile siklik bir mekanizma oluşturduğunu ileri sürmüştür. CRP, öncelikle hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP'nin aterosklerozun enflamatuvar bileşenini teşvik etmede doğrudan rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Ek olarak, plak dokularında CRP seviyelerinde bir artış tespit edilmiştir². CRP, OLR1 için bir ligandır, vasküler geçirgenliği artırır, endotel

bağımlı vazodilatör fonksiyonunu bozar ve monosit-endotel hücre adezyonunda rol oynamaktadır^{19,27}.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde KABG grubunda kontrole göre sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabet ve CRP düzeylerinin arttığı görüldü (Tablo 1). Bu veriler aterojenez gelişimini etkileyen risk faktörlerine ilişkin bulgularla uyumludur. Aynı genotipin hasta ve kontrol gruplarında VKİ, HDL-K, LDL-K, CRP, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı üzerine etkisini de araştırdık. Her 3 genotipte CRP değerleri kontrol grubuna göre artmıştı, ayrıca hasta grubunda CC genotipinde sistolik kan basıncı değeri, TT genotipinde diyastolik kan basıncı değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo 3).

Diğer birçok enflamatuvar medyatörden farklı olarak CRP, günlük dalgalanmalara veya biyolojik değişikliklere tabi değildir. Bu nedenle CRP konsantrasyonu hastalığın şiddeti ile orantılı görünmektedir. Bununla birlikte, CRP'nin ana sınırlaması, sistemik enflamasyonun artmasıdır ve bu da postoperatif hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanımını sınırlayabilir²⁸. Hasta grubumuzdaki CRP değerlerindeki artışın KABG operasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması ve tek merkezli bir çalışma olması, analizlerimizin istatistiksel gücünü etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızın verileri, Türk örneklemimiz için OLR1 3'UTR 188C>T polimorfizminin ateroskleroza yatkınlıkta rol oynamayabileceğini göstermektedir. Ancak sigara, alkol tüketimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabet ve dolaşımdaki CRP seviyeleri gibi aterosklerozdaki geleneksel risk faktörleri

KABG popülasyonumuzda artmıştır. OLR1 3'UTR188C>T ve farklı OLR1 SNP'lerin ateroskleroz riski ile ilgili tek ve kombine etkileri değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 162, onay tarihi: 20.05.2022).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan örnek ve veri toplanmadan önce imzalı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.H., Konsept: O.B., C.A., Ç.T., R.H., B.Ar., G.K-S., Dizayn: N.B., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., G.K-S., Veri Toplama veya İşleme: N.B., O.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., B.Ar., A.R.K., Analiz veya Yorumlama: N.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., A.R.K., İ.O., Literatür Arama: N.B., O.B., Y.H., T.Ö., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., A.R.K., Yazan: N.B., O.B., F.B.C., B.A., İ.O., C.A., Ç.T., R.H., A.R.K., G.K-S.

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

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

KAYNAKLAR

- Alexander JH, Smith PK. Coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016;374:1954-64.
- Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3346.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001;104:503-16.
- Melaku L, Dabi A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45:225.
- Bahtiyar N, Baykara O, Hacıoğlu Y, Oner T, Cinemre FB, Aydemir B, et al. The Investigation of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor 1 (LOX-1) K167N Polymorphism, Inflammation, and Lipid Status in Patients with Coronary Artery Bypass Grafting. *Med Sci Discov*. 2023;10:400-5.
- Biros E, Karan M, Gollidge J. Genetic variation and atherosclerosis. *Curr Genomics*. 2008;9:29-42.
- Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:182-8.
- Ozaki K, Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease. *J Hum Genet*. 2016;61:71-7.
- Vecchione L, Gargiul E, Borgiani P, Predazzi I, Mango R, Romeo F, et al. Genotyping OLR1 gene: a genomic biomarker for cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2007;2:147-51.
- Murdocca M, De Masi C, Pucci S, Mango R, Novelli G, Di Natale C, et al. LOX-1 and cancer: an indissoluble liaison. *Cancer Gene Ther*. 2021;28:1088-98.
- Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdiannasser M, Kazerani R, Modarressi MH. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021;50:334-43.
- Mango R, Clementi F, Borgiani P, Forleo GB, Federici M, Contino G, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the oxidized LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction. *J Med Genet*. 2003;40:933-6.
- Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:2859-72.
- Novelli G, Borgiani P, Mango R, Lauro R, Romeo F. Further evidence that polymorphisms of the OLR1 gene are associated with susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:7-8.
- Sentinelli F, Filippi E, Fallarino M, Romeo S, Fanelli M, Buzzetti R, et al. The 3'-UTR C> T polymorphism of the oxidized LDL-receptor 1 (OLR1) gene does not associate with coronary artery disease in Italian CAD patients or with the severity of coronary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:345-52.
- Trabetti E, Biscuola M, Cavallari U, Malerba G, Girelli D, Olivieri O, et al. On the association of the oxidized LDL receptor 1 (OLR1) gene in patients with acute myocardial infarction or coronary artery disease. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:127-30.
- Kurnaz O, Akadam-Teker AB, Yılmaz-Aydoğan H, Tekeli A, Isbir T. The LOX-1 3'UTR188CT polymorphism and coronary artery disease in Turkish patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39:4351-8.
- Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T, et al. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62:320-7.
- Mohammed HSE, Kamal MM, ElBadre HM, Hosni A, Elfadl AA, Mostafa MA, et al. Lectin-Like OLR1 3' UTR Rs1050286 gene polymorphism and plasma Oxidized-LDL in coronary artery disease and their relation to cardiovascular risk and outcomes. *Rep Biochem Mol Biol*. 2022;10:537-53.
- Guo X, Xiang Y, Yang H, Yu L, Peng X, Guo R. Association of the LOX-1 rs1050283 Polymorphism with Risk for Atherosclerotic Cerebral Infarction and its Effect on sLOX-1 and LOX-1 Expression in a Chinese Population. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:572-82.
- Cheng Y, Wei Y, Li W, Chen J, Zhang W, Hui R, et al. Associations between oxidized-lipoprotein receptor 1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;119:90-5.
- Feng TY, Shan HW, Lang R. Associations between Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms with coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Med*. 2015;8:9275-82.
- Liu X, Zhu RX, Li L, He ZY. Association of LOX-1 gene polymorphisms with cerebral infarction in northern Chinese Han population. *Lipids Health Dis*. 2014;13:55.
- Tripathi R, Tewari S, Ramesh V, Agarwal S. Oxidized LDL receptor 1 (OLR1) SNPs and CAD: a case-control association study in a North Indian population. *J Biol Res*. 2012;18:328-31.
- Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18:109-14.
- Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8:218.
- Zaninotto M, Mion MM, Novello E, Altinier S, Plebani M. New biochemical markers: from bench to bedside. *Clin Chim Acta*. 2007;381:14-20.



Orta Yaşlı Sıçanlarda Tiroid Hormon Seviyesindeki Değişikliklerin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

The Effect of Changes in Thyroid Hormone Levels on Learning and Memory in Middle Aged Rats

✉ Ercan BABUR, ✉ Rabia KURT TOKPINAR, ✉ Nurcan DURSUN, ✉ Burak TAN, ✉ Cem SÜER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarının sıklığındaki artış, yaşlanma ve tiroid hormon (TH) seviyesindeki düzensizliklerin ilişkisinin ortaya konulmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada, orta yaşlı sıçanlarda indüklenen deneysel hipotiroidi ve tirotoksikozun uzamsal öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 45 adet Wistar albino cinsi 400-450 gr ağırlığında 12 aylık sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar TH seviyesi dikkate alınarak üç gruba ayrıldı; ötiroidi (n=16), tirotoksikoz (n=16) ve hipotiroidi (n=13). Tirotoksikoz durumu, her gün 0,2 mg/kg/gün dozda L-tiroksin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulaması ile oluşturuldu. Hipotiroidi durumu günlük %0,05'lik 6-n-propyl-tiourasilin (PTU) sıçanların içme suyuna karıştırılması ile indüklendi. Sıçanların uzaysal hafıza ve öğrenme performansları Morris su tankı testi ile değerlendirildi. TH testleri ticari ELISA kiti ile çalışıldı.

Bulgular: Tek yönlü ANOVA testi, sıçanların platforma olan ortalama uzaklık ($p<0,05$), kaçış süresi ($p<0,01$), yüzme hızı ($p<0,001$) ve kat edilen mesafe ($p<0,05$) değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koydu. Bu sonuçlara göre; hipotiroidi grubu öğrenme performansı kontrol grubuna göre azalırken tirotoksikoz grubunun öğrenme ve bellek performansı kontrol grubundan farklılık göstermedi.

Sonuç: Yaşlanma sürecinde ortaya çıkan hipotiroidi durumu tirotoksikoz durumuna kıyasla öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etki göstermektedir. Orta yaşlılık döneminde TH metabolizmasındaki değişimin açığa çıkarılması ve günlük ihtiyacın belirlenmesi, yaşlanmaya bağlı görülen demans tipi hastalıklara farklı bir bakış açısı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, hipotiroidi, öğrenme ve bellek, tirotoksikoz

ABSTRACT

Aim: The increase in the frequency of thyroid diseases in old age makes it necessary to reveal the relationship between aging and irregularities in thyroid hormone levels. In the present study, the effects of experimental hypothyroidism and thyrotoxicosis induced in middle aged rats on spatial learning and memory performance were investigated.

Materials and Methods: In this study, 45 Wistar albino 12-month-old rats weighing 400-450 g were used. The rats were divided into three groups according to thyroid hormone levels; euthyroid (n=16), hyperthyroid (n=16) and hypothyroid (n=13). Thyrotoxicosis was induced by intraperitoneal (i.p.) administration of L-thyroxine at a dose of 0.2 mg/kg/day. Hypothyroid state was induced by daily administration of 0.05% 6-n-propyl-thiouracil (PTU) in the drinking water of rats. Spatial memory and learning performance of rats were evaluated by Morris water maze test. Thyroid hormone levels were determined with a commercial ELISA kit.

Results: One-way ANOVA test revealed that the mean distance to the platform ($p<0.05$), escape time ($p<0.01$), swimming speed ($p<0.001$) and distance traveled ($p<0.05$) values of the rats showed significant differences between the groups. According to these results; learning performance of the hypothyroidism group decreased compared to the control group, while learning and memory performance of the thyrotoxicosis group did not differ from the control group.

Conclusion: Hypothyroidism during aging has a negative effect on learning and memory performance compared to thyrotoxicosis. Revealing the changes in thyroid hormone metabolism in middle aged and determining the daily requirement will provide a different perspective on aging-related dementia-type diseases.

Keywords: Aging, hypothyroidism, learning and memory, thyrotoxicosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ercan BABUR, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 506 234 38 34 E-posta: dre.babur@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1445-6423

Geliş tarihi/Received: 16.05.2023 Kabul tarihi/Accepted: 07.09.2023

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



GİRİŞ

Biyolojik açıdan yaşlanma, kronolojik yaşın ilerlemesiyle organizmada ortaya çıkan fizyolojik değişiklikleri ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Sağlık alanında ve toplumsal refah düzeyindeki gelişmeler, beklenen yaşam sürelerinde artış ve dolayısıyla yaşlı nüfusun toplum nüfus içindeki oranında artış ile sonuçlanmıştır. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı hızla artmaktadır. Türkiye'de 2008-2040 yılları arasında, yaşlı nüfusunda %201 oranında artış beklentisi rapor edilmiştir¹. Bu olgu, sağlıklı yaşlanmanın önemini öne çıkarırken aynı zamanda yaşlılıkta görülme sıklığı artan demans tipi hastalıkların tanı ve tedavisine odaklanma ihtiyacı doğurmaktadır. Yaşlanan beyin üzerinde yapılan birçok çalışma nöron kaybı, sinaptik distrofi ve beyin volümünde azalma gibi patolojik değişiklikleri ortaya koymuştur^{2,3}. Çeşitli hayvan türlerinde yaşlanma süreci beyin farklı bölgelerinde meydana gelen sinaptik ileti ve plastisitedeki azalma ile korele öğrenme ve bellek bozuklukları ile ilişkilidir⁴. Bellek üzerine araştırmalar, anıların oluşumu, depolanması ve geri çağırılmasında temel rol oynayan yapının hipokampus olduğunu ortaya koymuştur⁵. Hipokampusun, entorhinal korteks ve diğer yapılar ile arasındaki karmaşık devrelerin açığa çıkarılması, hipokampal hasarda bellek ile ilgili fonksiyonların zarar görmesi ve histolojik olarak yer hücrelerinin gösterilmesi, hipokampusun bellekteki rolü üzerine daha fazla kanıt sunmuştur^{6,7}. Yaşlı insanlarda kognitif fonksiyonlardaki zayıflamanın bireyin yaşamı boyunca nöral bağlantıları oluşturma ve ortadan kaldırma yeteneği olarak tarif edilen sinaptik plastisitedeki azalmaya bağlı olacağı düşünülmektedir⁸. Çok sayıda veri hipokampüsteki granül hücrelerin yaşlanma ile radikal bir biçimde azalma gösterdiğini ortaya koymuştur⁹. Aynı zamanda nörogenез yeteneğine sahip bu hücrelerin yaşlanma ile azalması, yaşlanma sırasında bilişsel sürecin bozulmasında öne sürülen faktörlerden biri olarak ortaya çıkmaktadır¹⁰.

Tiroid hormonu (TH) seviyesindeki değişiklikler, gerek intra-uterin gerekse doğumdan sonraki dönemde kortikal fonksiyonlar ve nöronal işlevler üzerine dramatik etkiler göstermektedir. TH'lerin erken dönemde merkezi sinir sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde geniş bir şekilde yer alırken erişkin dönemde görülen TH seviyesindeki düzensizlikler hakkında çalışmalar kısıtlı sayıdadır. TH'lerin büyüme ve gelişmedeki rolleri doğrultusunda gebelik sırasında veya yenidoğanlarda TH seviyeleri sıkı bir şekilde takip edilir. Ancak çocukluk çağı ve erişkin yaşlarda başlayan tiroid hastalıkları sıklığı aynı şekilde yüksektir. Türkiye'de 10 yaş altı çocuklarda hipotiroidizm prevalansı yaklaşık %21 olarak bildirilmektedir¹¹. Genel popülasyonda ise subklinik hipotiroidi %14-18 oranında görülmektedir¹². Yetmiş dört yaş üstü kişilerde hipotiroidi prevalansının kadınlarda %21, erkeklerde %16 olduğu saptanmıştır¹³. Bu nedenle kognitif

performansta azalma ve fonksiyonel zayıflama ile karakterize demans tipi hastalıkların yaşla birlikte sıklığındaki artış göz önüne alındığında TH ve yaşlılıktaki kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Erişkin dönemde hipotiroidizm ve hipertiroidizmin sinaptik plastisiteyi değerlendiren elektrofizyolojik ve davranışsal göstergelerinde bozulmayı arttırdığı bildirilmektedir¹⁴. Bu çalışmada, yaşlı sıçanlarda indüklenen deneysel hipotiroidi ve tirotoksikozun uzamsal öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarındaki insidans ve prevalansın artması yaşlılık ve TH düzensizlikleri arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını gerekli kılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Tüm deneyler Wistar Albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Kırk beş adet 400-450 gr ağırlığında 12 aylık sıçan Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve insancıl hayvan bakımı ve kullanımına yönelik Ulusal Sağlık Enstitüleri kılavuzuna uygun bir şekilde barındırıldı. Sıçanlar 14 saat aydınlık 10 saat karanlık döngüsüne tabi tutularak su ve yem kısıtlaması yapılmaksızın beslendi. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 09.12.2015 tarih ve 15/150 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Sıçanlar; tirotoksikoz grubu (n=16), hipotiroidi grubu (n=13), ötiroid (kontrol) grubu (n=16) olarak üç gruba ayrıldı. Tirotoksikoz grubu: 16 adet 12 aylık yaşlı sıçanda tirotoksikoz oluşturmak için 60 gün süre ile günlük 0,2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (i.p.) olarak L-tiroksinin enjeksiyonu yapıldı¹⁵. Kronik L-tiroksinin uygulamasının serum serbest T3 ve serbest T4 seviyelerinde yüksek bir artışa neden olması sebebiyle bu indüksiyon yöntemi ve ilaç dozu tercih edildi^{16,17}. Hipotiroidi grubu: 13 adet 12 aylık yaşlı sıçanda hipotiroidi oluşturmak için 60 gün süre boyunca her gün %0,5'lik 6-n-propyl thiouracil (PTU) den 0,1 mL içme sularına katılarak verildi.

Wistar albino sıçanlar için yaşlılık; erken yaşlılık (insandaki karşılığı 25-40 yaş, sıçan için 150-300 gün), orta yaşlılık (insandaki karşılığı 40-65 yaş, sıçan için 300-600 gün), yaşlı yaşlılık (insandaki karşılığı 65-75 yaş, sıçan için 600-730 gün) ve geç yaşlılık (insandaki karşılığı 75 yaş üstü, sıçan için 730 gün ve üstü) olarak sınıflandırılmıştır¹⁸.

Tiroid Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Sıçanlar ketamin (100 mg/kg) ve ksilazin (2,5 mg/kg) karışımının i.p. uygulanması ile anestezi edildi ve heparinize tüplere kan alımı gerçekleştirildi. Elde edilen plazma, T4 düzeylerinin ölçümü için -80 °C'de saklandı. Ölçümler üretici firmanın talimatları doğrultusunda 450 nm'de Multiskan™ FC

Microplate Photometer cihazı ile ELISA yöntemi uygulanarak yapıldı.

Morris Su Tankı Testi Uygulaması

Morris Su Tankı (MST) deneyleri Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Davranış Laboratuvarı'nda bulunan su tankı (130 cm çapında 45 cm yüksekliğinde) video izleme ve kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir (n=16). Su tankı alanının dört çeyreğinden birine sıçanların üzerinde durabilecekleri bir kaçma platformu (çapı: 10 cm, yüksekliği 22 cm) yerleştirilmiş, bu platformun 1 cm üstünde olacak seviyeye kadar su ile doldurulmuştur. Su mavi ve toksik olmayan bir boya ile boyanarak sıçanların gizli platformun yerini görmesi engellenmiştir. Platformun yeri, tüm öğrenme denemeleri sırasında sabit tutulmuş ve su sıcaklığının 20-22 °C arasında kalmasına dikkat edilmiştir. Her öğrenme denemeleri sırasında sıçan platformun bulunduğu çeyrek alan dışında diğer bir çeyrek alandan etrafındaki büyük ipuçlarını görecektir şekilde suya bırakılmıştır. Bu denemelerde öğrenilmesi istenen davranış, 2 dakikalık yüzme süresi içinde sıçanın platformu bulması ve üzerine çıkarak sudan kurtulmasıdır. Bu süre içinde platformu bulamayan sıçanlara platformun yerini bulmalarına yardım edilmiş ve ipuçlarını gözlemlemeleri için 15 saniye boyunca platform üzerinde bırakılmıştır.

Her sıçana 4 gün boyunca, her gün dört kez (yarım saat ara ile) olmak üzere öğrenme denemeleri (trial) yapılmıştır. Son öğrenme denemesinden (16. deneme) 24 saat sonra tanktaki platform yerinden alınmış ve aynı test platformsuz halde iken uygulanmıştır (Prob denemesi). İstatistiksel analiz yapılırken günlere göre öğrenme performansı değişimi, denemelere göre öğrenme performansı değişimi kaydedilmiş, öğrenmenin gerçekleşip gerçekleşmediği ve gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Her denemede sıçanların davranışı Noldus Ethovision video-izleme ve analiz sistemi tarafından kayıt edilmiş, sıçanların platformu bulma süresi, yüzme mesafesi, platformlu alanda geçirdiği süre, yüzme hızı ve her bir çeyrek alanda bulunma süreleri kaydedilmiştir. Denemeler her gün, günün aynı saatinde (10.00-14.00) arasında gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Davranış deneylerinin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences versiyon 16 paket programı ile yapılmıştır. Günler boyunca değişen öğrenme performansları tekrarlı ölçümlerle faktöriyel ANOVA aracılığı ile analiz edilmiştir. Verilerin normallik ve küresellik değerlendirmeleri Shapiro-Wilk ve Mauchly testleri ile yapılmıştır. Verilerin eşit varyansa sahip olması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

BULGULAR

Tiroid Hormon Değerleri

Davranış deneylerinin bitiminde sıçanlar ketamin+ksilazin kombinasyonu ile anestezi edildikten sonra intrakardiyal olarak alınan kanda plazma serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri ölçülmüştür. Hipotiroidi grubunda, kontrol grubundan ve tirotoksikoz grubundan daha düşük plazma sT3 (kontrol: 11.48 ± 5.09 pg/mL, hipotiroid: 6.10 ± 1.16 pg/mL, tirotoksikoz: 29.09 ± 2.92 pg/mL) ve sT4 (kontrol: 34.44 ± 6.55 ng/dL, hipotiroid: 23.68 ± 3.67 ng/dL, tirotoksikoz: 51.09 ± 2.92 ng/dL) değerleri ölçülmüştür ($p < 0,05$, $n=6$).

Morris Su Tankı Testi Sonuçları

Kat edilen mesafe Gün ($F=41,076$, $p < 0,001$), Trial ($F=48,26$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial ($F=2,491$, $p=0,009$) boyunca anlamlı bir şekilde azalarak öğrenmenin gerçekleştiğini göstermiştir (Şekil 1A). TH seviyesi durumu değişkeni Gün*Grup ($F=2,512$, $p=0,025$), Trial*Grup ($F=2,673$, $p=0,18$) ve Gün*Trial*Grup ($F=2,654$, $p < 0,001$) üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki göstermiştir. 2. günün 1. ve 2. triali, 3. günün 3. triali 4. günün 1. ve 2. trialinde hipotiroidi grubu, kontrol ve tirotoksikoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha fazla mesafe kat etmiştir.

Kaçış süresi değerleri Şekil 1B'de verilmiştir. Kaçış süresinde Gün ($F=48,313$, $p < 0,001$), Trial ($F=14,232$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial ($F=4,603$, $p < 0,001$) anlamlılığı grupların tümünde öğrenmenin gerçekleştiğini göstermiştir. TH seviyesi değişkeni Gün*Grup ve Trial*Grup üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki göstermezken Gün*Trial*Grup etkisi ($F=2,266$, $p=0,002$) anlamlı bulunmuştur. 1. günün 1. triali ve 4. triali, 2. günün 1. triali ve 2. triali, 4. günün 2. triali ve 4. trialinde hipotiroidi grubu, kontrol ve tirotoksikoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde saklı platformu daha uzun sürede bulmuştur.

Ötiroidi ve deney grubu sıçanların öğrenme platforma olan ortalama uzaklık değerleri incelendiğinde anlamlı Gün ($F=42,913$, $p < 0,001$) ve Trial ($F=14,543$, $p < 0,001$) etkisi görülmüştür (Şekil 1C). Gün*Grup ($F=2,315$, $p < 0,05$) ve Gün*Grup*Trial ($F=1,740$, $p < 0,05$) etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2. günün 1. ve 2. triali, 3. günün 4. triali, 4. günün 1. ve 2. trialinde hipotiroidi grubu kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir.

Gruplara ait yüzme hızı değerleri Şekil 1D'de verilmiştir. Gün*Grup ($F=4,749$, $p < 0,001$), Trial*Grup ($F=6,970$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial*Grup ($F=6,345$, $p < 0,001$) etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Gruplar farklı günlerde ve trialde farklı yüzme hızı performansı sergilemişlerdir. Hipotiroidi grubu 1. günün 1, 3. ve 4. trialinde, 2. günün 3. trialinde, 3. günün 1. trialinde, 4. günün 2. ve 3. trialinde

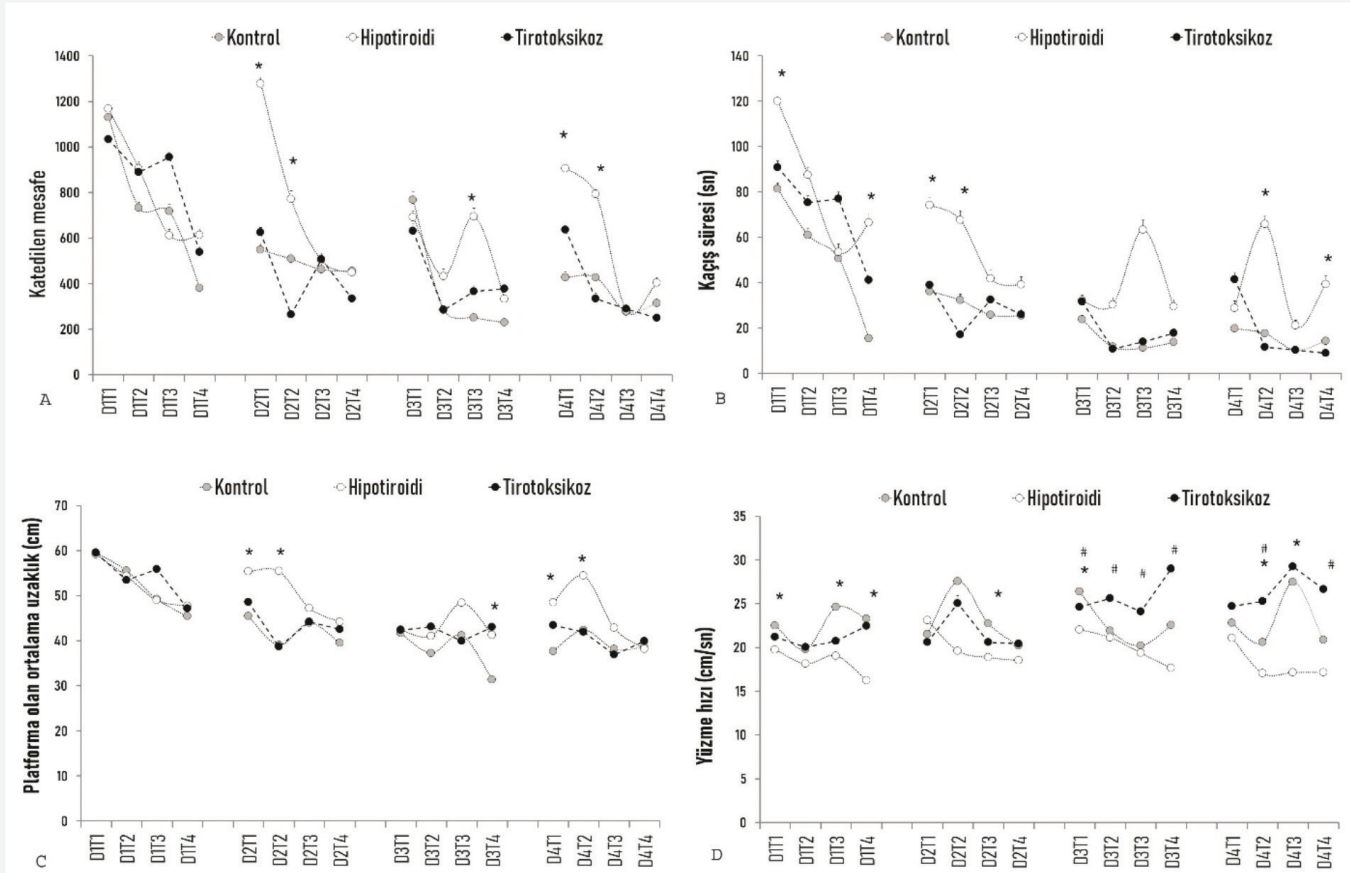
kontrol grubuna göre daha düşük yüzme hızına sahiptir. Tirotoksikoz grubu, 3. günün tüm triallerinde, 4. günün 2. ve 4. triallerinde kontrol grubuna göre daha yüksek yüzme hızına sahip olmuştur.

Referans hafızanın değerlendirildiği son denemede hedef alanda geçirilen zaman yüzde değerleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Hedef kadranda geçirilen süre değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Hipotiroidi grubunun hedef kadranda geçirilen zaman yüzde değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur. Hipotiroidi grubu hedef kadranda geçirilen zaman yüzde değerleri azalmıştır ($p=0,002$). Bu bozulma tirotoksikoz grubunda gözlenmemiştir ($p=0,328$)

TARTIŞMA

Uzamsal yön bulma, organizmanın çevresel ipuçlarını kodlayarak kaybolmamasını sağlayan yerlerin ve rotaların hafızada tutulmasını gerektirir. Birçok canlının yemek ve su bulma, çiftleşme ve diğer ihtiyaçları için yaşadığı yerden

ayrılması ve güvenli bir şekilde yuvasına dönmesine ihtiyacı vardır¹⁹. Bu bağlamda geliştirilen testlerden biri olan MST kemirgenlerde mekânsal öğrenme ve belleği değerlendirmek için geliştirilmiştir. MST hipokampal fonksiyonlarla ilişkili mekânsal bellek oluşumu ve retansiyonunun en sık kullanılan ölçütlerinden biridir²⁰. Bu test, sıçanların doğuştan sahip olduğu yüzme yeteneği ve korku güdüsü ile kaçış platformunun yerini hızlı bir şekilde öğrenmeleri üzerine kurulmuştur. Biz bu çalışmada kaçış süresi, platforma olan ortalama uzaklık, platformu bulmak için katedilen mesafe ve prob denemesinde hedef kadranda geçirilen süre değerleri üzerinden öğrenme performansını değerlendirdik. Yüzme hızı ortalamaları da diğer parametreleri etkileyen bir faktör olarak değerlendirmeye katıldı. Çalışmamızda orta yaşlı ötiroidi, orta yaşlı hipotiroidi ve orta yaşlı tirotoksikoz gruplarının tank içerisinde platformu bulmak için katettiği mesafe gruplar arası farklılık göstermiştir. Hipotiroidi oluşturulmuş sıçanların platformu bulmak için katettiği mesafe ötiroid hayvanlara göre daha fazladır. Bu sonuçlar hipotiroidi durumunun uzamsal öğrenme performansı üzerine

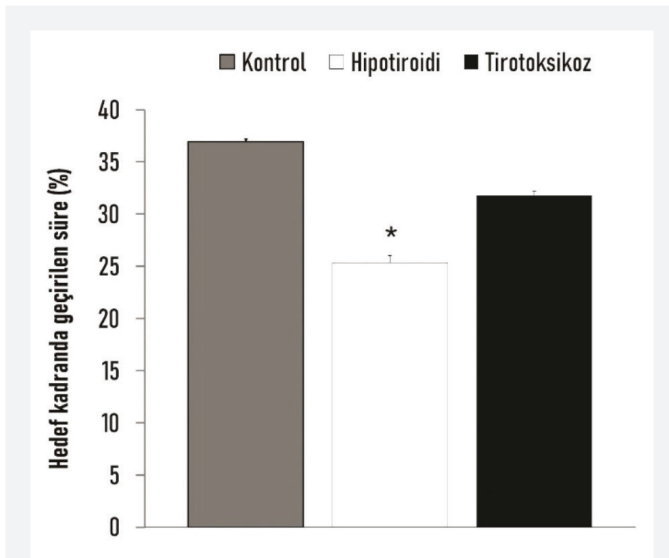


Şekil 1. Gruplar için öğrenme periyodundaki kat edilen mesafe (A), kaçış süresi (B), platforma olan ortalama uzaklık (C) ve yüzme hızı (D) değişimi. Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir (D1: 1. gün, T1: 1. trial)

*: Kontrol ile hipotiroidi grupları arasında anlamlı farklılığı ifade eder. #: Kontrol ile tirotoksikoz grupları arasında anlamlı farklılığı ifade eder

olumsuz etkisini göstermektedir. Tirotoksikoz durumunun öğrenme üzerine etkisi incelendiğinde kontrol grubundan farklılık göstermediği gözlenmiştir. Kaçış süresi değerlerinin analizi katedilen mesafe parametresi ile benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Hipotiroidi oluşturulan grupta öğrenme performansı bozulurken tirotoksikoz grubunda öğrenme performansı etkilenmemiştir.

Yüzme hızı değerlendirmesi grupların farklı gün ve denemelerde farklı yüzme hızlarına sahip olduğunu göstermiştir. Hipotiroidi grubu, kontrol grubuna göre daha düşük yüzme hızı değerleri sergilemişlerdir. Bu bulgu, Hosseini ve ark.'nın²¹ metimazol ile indüklenen hipotiroidili sıçanlarda gözlenen düşük yüzme hızları bulgusu ile uyumludur. Bu sonuçlar iskelet kası için TN'nin gerekliliğini yansıtmaktadır. Özellikle Tip 1 iskelet kası liflerindeki enerji üretimi ve glikojen birikimini düzenleyen enzimlerin hipotiroidi durumundan etkilenmesi bu sonuçların altında yatan neden olarak görülmektedir²². Tirotoksikoz durumu ise tam tersi bir etki ile kontrol grubuna göre daha yüksek hıza sebep olmuştur. Fizyolojik dozların üzerinde ve uzun süreli hipertiroidi iskelet kasında proteolize neden olarak kas güçsüzlüğüne neden olur²³. Ancak bu çalışmadaki deney gruplarının oluşturulma süresi ve dozlar göz önüne alındığında henüz kaslarda katabolizmanın baskın olduğu döneme girilmediğinin ve TH'lerin iskelet kası kasılması üzerine pozitif etkilerinin gözlemlendiği zaman diliminde deneyin gerçekleştirilmesi yüksek yüzme hızı değerlerini açıklayabilir²⁴.



Şekil 2. Grupların hafızanın test edildiği son gün denemesinde platformun bulunduğu kadranda geçirdiği sürenin toplam süreye oranı (değerlerin ortalaması±standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir)

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder.

Platforma olan ortalama uzaklık değerleri, kat edilen mesafe ve kaçış süresinin tersine yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olduğu için daha güvenilir bilgiler sunar. Bu çalışmada hipotiroidi oluşturulan gruptaki sıçanlar diğer gruplara göre platformdan daha uzakta yüzmüşlerdir. Aynı zamanda bellek performansının değerlendirilmesinde kullanılan prob denemeleri hipotiroidi oluşturulmuş sıçanların hedef kadranda geçirilen zamanın yüzdesel değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar hipotiroidi durumunda öğrenme performansındaki bozulmaya ek olarak hafıza konsolidasyonu süreçlerinde de bozukluk olduğunu göstermektedir. Literatürde hipotiroidinin öğrenme üzerine etkisi çoğunlukla genç sıçanlar üzerinde araştırılmıştır ve orta yaşlı hipotiroidizm üzerine çalışmalar kısıtlıdır. Literatürde genç hipotiroidili sıçanlarda öğrenme ve bellek performansının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır^{25,26}. Epidemiyolojik çalışmalar, yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarının insidans ve prevalansında çarpıcı artışı ortaya koymaktadır²⁷. Yaşlanma süreci ile tiroid hastalıkları arasındaki bu ilişki yaşlı hipotiroidi durumunun daha detaylı araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Tirotoksikoz açısından bakıldığında, bu çalışmada orta yaşlı sıçanlarda tirotoksikozun öğrenme ve bellek üzerine etkisi gözlenmemiştir. Literatürde genç sıçanlarda indüklenen tirotoksikozun öğrenme bozukluğuna neden olduğunu ortaya koyan çalışmaların yanı sıra¹⁵ postnatal L-tiroksin uygulanan farelerde öğrenme performansında artmaya neden olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur²⁸. Bu farklılıklar tirotoksikozun indüklenmesi, seçilen deney hayvanlarının türü ve davranış testleri prosedürlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada hipotiroidizm ve tirotoksikoz durumu plazma serbest T3 ve T4 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak teyit edilmiştir. Plazma tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ölçülememiştir. Çalışmanın diğer sınırlılığı, hipotiroidi durumunda bozulan öğrenme ve bellek performansının moleküler mekanizmalarını gösterecek protein ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır.

SONUÇ

Yaşlanma sürecinde kognitif fonksiyonlar, TH düzeyindeki artmaya oranla TH'lerin azlığına daha duyarlıdır. Orta yaşlılık döneminde hipotiroidinin öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Orta ve geç yaşlılık döneminde görülen demans tipi hastalıkların etiyolojisinde TH metabolizmasını etkileyen hastalıkların yer alabileceği göz önünde bulundurulmalı ve teşhise yönelik testler arasında yer almalıdır. Yaşlanma sürecindeki distiroidizmin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri hakkında moleküler düzeyde detaylı çalışmaların yapılması TH'lerin yaşlanan beyindeki fonksiyonları hakkında bilgi sağlayacaktır. Ayrıca, elde edilecek bulgular

Alzheimer Hastalığı veya diğer demans tipi hastalıkların gelişiminde rol oynayan faktörlerin belirlenmesinde önemli katkı sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 09.12.2015 tarih ve 15/150 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Hayvan deneyidir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.K.T., B.T., Konsept: R.K.T., N.D., Dizayn: R.K.T., N.D., Veri Toplama veya İşleme: N.D., B.T., C.S., Analiz veya Yorumlama: E.B., B.T., C.S., Literatür Arama: E.B., C.S., Yazan: E.B.

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

Finansal Destek: Bu çalışma finansal olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (proje no: TYL-2016-6549).

KAYNAKLAR

1. Tekin ÇS, Fatih K. Dünyada ve Türkiyede Yaşlılık. IBAD Sosyal Bilimler Dergisi. 2016;3:219-29.
2. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered Proteins in the Aging Brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75:316-25.
3. Disterhoft JF, Wu WW, Ohno M. Biophysical alterations of hippocampal pyramidal neurons in learning, ageing and Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2004;3:383-406.
4. Arias-Cavieres A, Adasme T, Sánchez G, Muñoz P, Hidalgo C. Aging Impairs Hippocampal- Dependent Recognition Memory and LTP and Prevents the Associated RyR Up-regulation. Front Aging Neurosci. 2017;9:111.
5. Knierim JJ. The hippocampus. Curr Biol. 2015;25:1116-21.
6. Colgin LL, Moser EI, Moser MB. Understanding memory through hippocampal remapping. Trends Neurosci. 2008;31:469-77.
7. Jones MW, McHugh TJ. Updating hippocampal representations: CA2 joins the circuit. Trends Neurosci. 2011;34:526-35.
8. Freitas C, Farzan F, Pascual-Leone A. Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: why, how, and what is the ultimate goal? Front Neurosci. 2013;7:42.
9. Merkley CM, Jian C, Mosa A, Tan YF, Wojtowicz JM. Homeostatic regulation of adult hippocampal neurogenesis in aging rats: long-term effects of early exercise. Front Neurosci. 2014;8:174.
10. Artegiani B, Calegari F. Age-related cognitive decline: can neural stem cells help us? Aging (Albany NY). 2012;4:176-86.
11. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:1199-205.
12. Gül ÖÖ, Şahin S, Cander S, Bülent G, Ünal OK, Akçali Ü, ve ark. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda tiroid fonksiyonlarının yaş ile olan ilişkisinin incelenmesi. 2011;37:67-70.
13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
14. Warner A, Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. J Mol Endocrinol. 2012;49:29-35.
15. Bitiktaş S, Kandemir B, Tan B, Kavraal Ş, Liman N, Dursun N, et al. Adult-onset hyperthyroidism impairs spatial learning: possible involvement of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. Neuroreport. 2016;27:802-8.
16. Ramadan HM, Taha NA, Ahmed HH. Melatonin enhances antioxidant defenses but could not ameliorate the reproductive disorders in induced hyperthyroidism model in male rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2021;28:4790-804.
17. Serrano-Lozano A, Morata P, Montiel M, Pérez-Aguilar JP, Morell M. L-tiroxina y L-triiodotironina en tejidos cerebrales de rata adulta. Afectación ante un estado hipotiroideo [L-thyroxine and L-triiodothyronine in the cerebral tissues of the adult rat. Effect of hypothyroidism]. Rev Esp Fisiol. 1991;47:141-5.
18. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. Exclı J. 2021;20:1431-45.
19. Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. Ilar J. 2014;55:310-32.
20. Rosenzweig ES, Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. Prog Neurobiol. 2003;69:143-79.
21. Hosseini M, Hadjzadeh MA, Derakhshan M, Havakhah S, Rassouli FB, Rakhshandeh H, et al. The beneficial effects of olibanum on memory deficit induced by hypothyroidism in adult rats tested in Morris water maze. Arch Pharm Res. 2010;33:463-8.
22. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3315-8.
23. Karl IE, Garber AJ, Kipnis DM. Alanine and glutamine synthesis and release from skeletal muscle. III. Dietary and hormonal regulation. J Biol Chem. 1976;251:844-50.
24. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:206-14.
25. Babur E, Canöz Ö, Tan B, Süer C, Dursun N. Effect of sodium selenite on synaptic plasticity and neurogenesis impaired by hypothyroidism. Int J Neurosci. 2022;132:662-72.
26. Tong H, Chen GH, Liu RY, Zhou JN. Age-related learning and memory impairments in adult-onset hypothyroidism in Kunming mice. Physiol Behav. 2007;91:290-8.
27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:55-68.
28. Crusio WE, Schwegler H. Early postnatal hyperthyroidism improves both working and reference memory in a spatial radial-maze task in adult mice. Physiol Behav. 1991;50:259-61.



Dispepsiyle Başvuran Yaşlı Hastalarda Dışkıda *Helicobacter pylori* Antijen Testi, Endoskopi ve Histopatolojik Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Stool *Helicobacter pylori* Antigen Test, Endoscopy and Histopathological Findings in Elderly Patients with Dyspepsia

İD Mürsel KARADAVUT¹, İD Mustafa UTLU¹, İD Büşra AKPINAR¹, İD E. Füsün KARAŞAHİN², İD Hakan DURSUN³, İD Pınar TOSUN TAŞAR¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Erzurum, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Literatürde yaşlılarda *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu sıklığını, dışkıda Hp antijen (Ag) testi ile endoskopi ve patoloji bulgularını birlikte inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmada; dispeptik yakınmalar ile hastanemiz iç hastalıkları kliniklerine başvuran yaşlı hastaların dışkı örneklerinde Hp Ag pozitifliğinin sıklığı ve yaş, cinsiyet, mevsimsel değişiklikler, endoskopi ve patoloji bulguları ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üniversitemiz iç hastalıkları kliniklerine 1 Ocak 2018-1 Ocak 2023 tarihleri arasında dispepsi ile başvuran geriatrik hastalarda dışkı örneklerinde Hp Ag varlığı araştırılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik ve klinik verilerin yanı sıra, endoskopi ve patoloji raporları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 2276 hasta dahil edildi. Hp Ag testi istenen hastaların %60,3'ü kadın idi. Test edilen toplam 592 dışkı örneğinden %20,3'ü pozitif saptandı. Hp pozitifliği en yüksek %81,7 oranında genç yaşlı gruptaydı ($p<0,01$). Hp pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımında en yüksek pozitiflik oranının %44,2 ile kış mevsiminde olduğu görüldü ($p<0,001$). Hastaların %11,4'üne endoskopi yapıldığı, Hp Ag testi pozitif olup endoskopi yapılan hastalarda en sık %76,9 gastrit ve %38,5 duodenit olduğu saptandı.

Sonuç: Hp enfeksiyonu genç yaşlı grupta ve kış aylarında daha sık gözükmetedir. Kılavuzlarda dispepsi yakınması ile başvuran yaşlı hastalara endoskopi önerilmesine rağmen yaşlı hastalara düşük oranda endoskopi yapıldığı görülmüştür. Dispepsi ile başvuran yaşlı hastalarda endoskopi yapılmasından çekinilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, dışkı antijen testi, yaşlı, endoskopi, patoloji

ABSTRACT

Aim: The number of studies examining the frequency of *Helicobacter pylori* (Hp) infection, Hp antigen (Ag) test in the stool together with endoscopy and pathology findings in the elderly is limited in the literature. The aim of this study was to investigate the frequency of Hp Ag positivity in the stool samples of elderly patients who checked in to the internal medicine clinics of our hospital with dyspepsia and its relationship with age, gender, seasonal changes, endoscopy and pathology findings.

Materials and Methods: The data of the geriatric patients whose stool samples were investigated for the presence of Hp Ag who applied to the Internal Medicine Clinics of our university with dyspepsia between January 1, 2018 and January 1, 2023 were retrospectively analyzed. Besides demographic and clinical data, endoscopy and pathology reports were recorded.

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

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

Geliş tarihi/Received: 21.06.2023 Kabul tarihi/Accepted: 12.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Results: A total of 2276 patients were included in the study. 60.3% of the patients who requested Hp Ag test were female. Of the total 592 stool samples tested, 20.3% were positive. Hp positivity was highest in the young-old group with a rate of 81.7% ($p<0.01$). In the distribution of Hp positivity, according to the seasons, it was observed that the highest positivity rate was in winter with 44.2% ($p<0.001$). It was found that endoscopy was performed in 11.4% of the patients, and the most common findings were gastritis in 76.9%, and duodenitis in 38.5% in patients whose Hp Ag test positive and underwent endoscopy.

Conclusion: Hp infection appears to be more common in the young-old group and in the winter months. Although in the guidelines endoscopy is recommended for elderly patients presenting with dyspepsia, it has been observed that endoscopy was performed at a low rate in elderly patients. Endoscopy should not be avoided in elderly patients presenting with dyspepsia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, stool antigen test, elderly, endoscopy, pathology

GİRİŞ

Üst karın bölgesinde ağrı ve rahatsızlık hissi olarak tanımlanan dispepsi, kapsamlı bir ayırıcı tanıya ve heterojen patofizyolojiye sahip yaygın bir semptomdur¹. Dünya çapında prevalansı %20 olmakla birlikte, geriatrik popülasyonda artmış kronik hastalık ve ilaç kullanım sıklığına bağlı olarak daha sık görülmektedir². Dispepsinin organik neden saptanamayan %75-80'i fonksiyonel ya da non-ülser dispepsi olarak adlandırılır. Peptik ülser, gastroözofageal reflü, *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonuna bağlı patolojiler, ilaçlar ve gastrik maligniteler başta olmak üzere birçok organik nedene bağlı dispepsi görülebilir³.

Hp spiral şekilli, mikroaerofilik, Gram-negatif, kamçılı ve hareketli bir bakteridir⁴. Hp enfeksiyonunun prevalansı dünya çapında yaşla birlikte artmakta, 18 ila 30 yaşları arasında %10 iken, asemptomatik yaşlı bireylerde %40-60 seviyelerine ve gastroduodenal hastalığı olan yaşlı hastalarda %70'in üzerine çıkmaktadır^{5,6}. Bununla birlikte, enfeksiyonları nedeniyle tedavi edilen Hp pozitif yaşlı hastaların yüzdesi çok düşüktür⁷. Türkiye'de ve dünyada yaşlı nüfus hızla artmaktadır⁸. Artan yaşlı nüfusla birlikte gastrointestinal sistem (GİS) problemleri ile hastaneye başvuran yaşlı hasta sayısı da artmaktadır. Yaşlılarda eşlik eden kronik hastalıkların fazlalığı, polifarmasi ve ilaç etkileşimleri, artmış sıklıktaki GİS hastalıkları dispepsi ayırıcı tanısını ve tedavisini zorlaştırır⁹. Kılavuzlar, dispepsi ile başvuranlara Hp için test ve tedavisini önermekte; ayrıca 60 yaşın üzerinde dispepsi semptomları olan herkese endoskopi yapılması gerektiğini belirtmektedir. Hastalarda non-invaziv testlerden aktif enfeksiyon testleri (üre nefes testi veya dışkı antijen testi) önerilmekte, düşük pozitif prediktif değerleri nedeniyle serolojik testler önerilmemektedir¹⁰.

Literatür taramamızda bildiğimiz kadarı ile yaşlılarda Hp prevalansını inceleyen, dışkıda Hp antijen (Ag) testi ile endoskopi ve patoloji bulgularının birlikte incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmadaki amacımız yaşlı hastalarda Hp enfeksiyonu sıklığını araştırmak, endoskopi ve patoloji bulguları ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız hastanemiz iç hastalıkları kliniklerine 01 Ocak 2018-01 Ocak 2023 tarihleri arasında dispeptik şikayetler ile başvuran hastalar arasında yapılan tanımlayıcı kesitsel bir araştırmadır.

Dahil edilme kriterleri:

- Taze dışkı örneklerinde Hp Ag varlığı araştırılan,
- Altmış beş yaş ve üzeri dispepsi şikayetleri olan hastalar olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri:

- Önceden herhangi bir Hp testi pozitifliğinin olduğu bilinen hastalar,
- Altmış beş yaşından genç olan hastalar olarak belirlendi.

Hastaların demografik verileri; endoskopi ve patoloji raporları, bulgular lokalizasyonları ile birlikte hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Hastaların demografik verileri, Hp sıklıkları genel, cinsiyete göre ve yaş gruplarına ayrıldı. Hastalar genç yaşlı (65-74), orta yaşlı (75-84) ve ileri yaşlı (≥ 85) olarak gruplandırıldı¹¹. Endoskopi raporlarında özofagus, Z çizgisi, kardiya, fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus ve duodenum ikinci kısmı incelendi.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (01.06.2023 tarihli karar no: 435) gerekli izinler alınarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 23.0 paket programına kaydedildi ve tekrar aynı program kullanılarak analizler yürütüldü. Demografik veriler sayı (n), yüzde (%) ve medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, verileri nonparametrik olarak dağılan iki bağımsız grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda dispepsi şikayeti ile başvurusu sonrasında taze dışkı örneklerinde Hp Ag varlığı araştırılan 2276 hasta incelendi. Hastaların 1.640'ının (%72,1) örnek vermediği, 44'ünün (%1,9) kit olmaması nedeniyle testin çalışmadığı, 472 (%20,7) hastada Hp Ag negatif, 120 (%5,3) hastada ise Hp Ag pozitif saptandı. Hp Ag testi istenen hastaların 1372'si (%60,3) kadın, 904'ü (%39,7) erkek; yaşlarının ortalaması 71,76±6,03 ve ortancası 70,0 (en küçük-en büyük: 65-99) olarak saptandı (Tablo 1). Hp Ag testi yapılan 592 hastanın 356'sı (%60,1) kadın, 236'sı (%39,9) erkek idi. Hp Ag pozitifliği ortalama olarak %20,3 olarak bulundu. Bu oran erkeklerde %20,8, kadınlarda %19,9 olarak saptandı. Hp Ag pozitif hastaların 71'i (%59,2) kadın, 49'u (%40,8) ise erkekti. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,83$) (Tablo 2). Hp Ag testi pozitif ve negatif hastalar yaşları gruplandırılmaksızın yaşları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,11$). Hp Ag testi çalışılan 592 hastanın 445'i (%75,2) genç yaşlı grubunda idi (Tablo 3) ve Hp Ag pozitifliği en yüksek genç yaşlı grupta (%81,7) saptandı (Tablo 4). Yaş grupları arasında Hp Ag pozitifliği açısından istatistiki anlamlılık mevcuttu ($p<0,01$). Hp Ag pozitifliği mevsimlere göre karşılaştırıldığında % 44,2 ile en sık kış aylarında görüldüğü saptandı. Hp sıklığının mevsimlerle arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 1. Hp Ag testi istenen hastaların cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	1372	60,3
Erkek	904	39,7
Toplam	2276	100

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

Tablo 2. Hp Ag pozitifliğinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Antijen (-) n (%)	Antijen (+) n (%)	Toplam n (%)	p
Kadın	285 (80,1)	71 (19,9)	356 (60,1)	0,83
Erkek	187 (79,2)	49 (20,8)	236 (39,9)	
Toplam	472 (79,7)	120 (20,3)	592 (100)	

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

Tablo 3. Hp Ag test sonuçlarının yaşa göre karşılaştırılması

Yaş grubu	Antijen (-) n (%)	Antijen (+) n (%)	Toplam n (%)	p
65-74	347 (78,0)	98 (22,0)	445 (78,0)	0,15
75-84	109 (85,8)	18 (14,2)	127 (21,4)	
≥85	16 (80,0)	4 (20,0)	20 (3,4)	
Toplam	472 (79,7)	120 (20,3)	592 (100)	

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

Hp Ag testi istenen 2.276 hastanın 259'una (%11,4) endoskopi yapıldığı, endoskopi yapılan 86 (%33,2) hastanın patoloji raporu olduğu; Hp Ag (+) 120 hastanın 13'üne (%10,8) endoskopi yapıldığı, endoskopi yapılan 2 (%15,4) hastanın patoloji raporu olduğu; Hp Ag (-) 472 hastanın 31'ine (%6,6) endoskopi yapıldığı, endoskopi yapılan 8 (%25,8) hastanın patoloji raporu olduğu saptandı. Hp Ag (+) olup endoskopi yapılan 13 hastada en sık %76,9 oranında gastrit, ikinci sıklıkta duodenit (%38,5) saptandı. Lokalizasyon olarak gastritlerin %70'i pangastrit, %30'u antral gastrit; duodenitlerin %60'ı sadece bulbus, %40'ı ise hem bulbus hem duodenum ikinci kısım olarak saptandı. Hp Ag (+) saptanan hastaların endoskopi bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir. Hp Ag (+) ve (-) saptanan hastaların endoskopi ve patoloji bulguları arasındaki farkı istatistiki olarak değerlendirmek için hasta sayısı yetersizdi.

TARTIŞMA

Hp enfeksiyonu dünya çapında en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyondur¹² ve kronik gastrit, non-ülser dispepsi, duodenal ve gastrik ülserin çoğu, gastrik adenokarsinom ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku-lenfoma etiyolojisinde rolü vardır¹³⁻¹⁶. Hp'nin başlıca rezervuarı insanlar olup; midede korpus, kardiya ve antrum distalinde kolonize olmaktadır. Enfeksiyonun bulaşma şekli tam olarak bilinmemekle birlikte su veya gıda tüketimi yoluyla fekal-oral veya oral-oral yolların çok yaygın bir neden olduğu düşünülmektedir¹⁷.

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak dispepsi şikayeti ile başvurusu sonrasında Hp Ag testi istenen hastaların çoğunluğunu (%60,3) kadın hastalar oluşturuyordu¹⁸⁻²¹. Ford ve ark.'nın² yaptığı meta-analizde dispepsinin kadınlarda daha

Tablo 4. Hp Ag pozitifliğinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş grubu	Hp antijen pozitif		p
	n	%	
65-74	98	81,7	<0,01
75-84	18	15,0	
≥85	4	3,3	
Toplam	120	100	

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

Tablo 5. Hp Ag pozitifliğinin mevsimlere göre karşılaştırılması

Mevsim (aylar)	Hp antijen pozitif		p
	n	%	
Kış (Aralık-Ocak-Şubat)	53	44,2	<0,001
İlkbahar (Mart-Nisan-Mayıs)	18	15,0	
Yaz (Haziran-Temmuz-Ağustos)	17	14,2	
Sonbahar (Eylül-Ekim-Kasım)	32	26,7	
Toplam	120	100	

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

sık görüldüğü, Bektaş ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada kadınlarda %41,1, erkeklerde ise %22,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda Hp Ag testinin kadınlarda daha çok istenmesinin sebebinin, kadın hastalarda dispepsinin daha sık görülmesi olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda toplam 592 olgunun 120'sinde Hp pozitifliği (%20,3) saptanmıştır. Hp prevalansı, farklı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplarda toplumun sosyal ve ekonomik durumuna göre değişmektedir. Prevalans düşük sosyoekonomik statü gruplarında ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir²³. Gelişmiş ülkelerde %10-50 arasında izlenirken, gelişmekte olan ülkelerde %80'den daha sık görülmektedir⁵. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafyada Hp sıklığı batı toplumlarına göre daha yüksektir. Vilaichone ve ark.'nın²⁴ yaptığı çalışmada Hp prevalansının sadece ülkeden ülkeye değil, aynı ülkenin farklı bölgelerinde de değiştiği gösterilmiştir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ve kalabalık ortamlarda yaşayan bireylerde Hp enfeksiyonunun daha sık görülmesi, bulaş yolunun fekal-oral olabileceğini desteklemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Hp prevalansının bölgelere ve yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği (%20,3-89,8), yaşla birlikte arttığı, bunlarla birlikte son yıllarda azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir^{18,19,25-29}. Demir ve ark.²⁶ yaptıkları

çalışmada Hp prevalansını %25,2, Selek ve ark.²⁵ %20,3 olarak çalışmamızdakine (%20,3) benzer şekilde diğer çalışmalara kıyasla düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Hp enfeksiyonu sıklığı kılavuzların 'test ve tedavi et' önerileri doğrultusunda eradikasyon tedavileri sonrasında azalmaktadır. İsveç'te yapılan bir çalışmada 56-80 yaş grubunda, 1989'da %64 olan Hp prevalansının 2012 yılında %22'ye gerilediği gösterilmiştir³⁰. Bir ülkede Hp prevalansındaki düşüş ekonomik iyileşme ve sağlık hizmetlerindeki gelişme ile ilişkilidir. Japonya'da Hp prevalansı 1950'den önce doğan yetişkinlerde %70-80, 1950 ile 1960 arasında doğanlarda %45 ve 1960 ile 1970 arasında doğanlarda %25 saptanmış olup, bu hızlı düşüş ekonomik ilerlemeye ve sanitasyondaki iyileşmeye bağlanmıştır³¹. Çalışmamız son yayınlarda elde edilen verilerde görülen prevalanstaki azalma eğilimini destekler niteliktedir. Ülkemizde son yıllardaki bu azalma sosyoekonomik durumdaki ilerlemeyle birlikte hijyen koşullarında iyileşme olmasından, sağlık politikalarındaki değişiklikler sebebiyle Hp enfeksiyonunun non-invaziv yöntemlerle test edilerek veya ampirik olarak eradikasyon tedavilerinin daha sık uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Birçok araştırmada cinsiyetler arasında Hp pozitifliği açısından fark bulunmasa da, pozitifliğin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur^{19,21}. Benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da Hp pozitifliği, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Demirtaş ve ark.¹⁸ tarafından yapılan, 1.405 hastanın dahil edilerek Hp sıklığının araştırıldığı çalışmada geriatrik yaş grupları arasında Hp sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Uyanıkoğlu ve ark.¹⁹ tarafından yapılan 1.298 endoskopik antrum biyopsisinin histopatolojik olarak incelendiği çalışmada Hp pozitifliğinin yaşla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Yine Şengül ve Şengül²⁹ tarafından 373 hastada Hp sıklığının araştırıldığı bir çalışmada Hp sıklığı ile yaş grupları arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde geriatrik popülasyonda yaş grupları ile Hp pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat Hp (+) hastaları yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda Hp (+) hasta sayısı en yüksek genç yaşlı grupta idi. Bu durumun genç yaşlı sayısının yaşlı nüfus içerisindeki oranının yüksek olmasına (%64,5) bağlı olabileceğini düşünüyoruz⁸.

Moshkowitz ve ark.³² ve Selek ve ark.²⁵ yaptıkları çalışmalarda, çalışmamızla benzer şekilde, Hp pozitifliğinin kış mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Kış mevsiminde Hp pozitifliğinin daha sık görülmesi immünsüpresyona ve toplu yaşamın artışına bağlı olabilir.

Çalışmamızda dispepsi şikayeti ile başvuran yaşlı hastalara düşük oranda endoskopi yapıldığı (%11,4) ve endoskopi yapılan hastalardan da düşük oranda biyopsi alındığı gösterilmiştir (%33,2). Yapılan işlem oranlarının düşüklüğü yaşlı hastalarda başta kardiyak ve pulmoner hastalıklar olmak üzere artmış

Tablo 6. Hp Ag pozitif hastaların endoskopi bulguları

Endoskopik bulgu (n=13)	n	%
Normal	1	7,7
Trakeoözofageal fistül	-	-
İnlet patch	-	-
Özefageal darlık	-	-
Özefajit	-	-
Özefageal kandidiyazis	-	-
Özefageal varis	1	7,7
Özefageal kitle	-	-
Gastroözofageal reflü hastalığı var	-	-
Alt özofagus sfinkter yetmezliği	1	7,7
Özefageal ülser	-	-
Hiatal herni	-	-
Geçirilmiş mide operasyonu	-	-
Gastrit	10	76,9
Gastrik erozyon	2	15,4
Gastrik ülser	-	-
Gastrik polip	-	-
Gastrik kitle	-	-
Enterogastrik safra reflüsü	2	15,4
Duodenal erozyon	1	7,7
Duodenal ülser	-	-
Duodenit	5	38,5
Duodenal polip	-	-
Duodenal divertikül	-	-

Hp: *Helicobacter pylori*, Ag: Antijen

komorbid hastalıkların varlığı, antikoagülan ve antiagreganlar olmak üzere artmış ilaç kullanımı, ileri yaşta ortaya çıkan kırılabilirlik, düşük performans durumu gibi problemlere bağlı olarak komplikasyon ihtimalinin yüksek olduğunun düşünülmesine bağlı olabilir. Kılavuzlar dispepsi ile başvuran 60 yaş ve üzeri tüm hastalara üst GİS endoskopisi yapılmasını ve iki antrum,iki korpus,bir incisura angularis'ten olmak üzere beş adet biyopsi alınmasını önermektedir³³. Literatürde yaşlı hastalarda üst GİS endoskopisinin iyi tolere edildiği ve komplikasyon riskinde artış olmadığı gösterilmiştir³⁴. Çalışmamızda Hp (+) hastaların endoskopisinde literatürle uyumlu şekilde en sık gastrit ve duodenit olduğu saptandı^{20,35}. Bu bulgu Hp'nin patofizyolojisi düşünüldüğünde, özellikle gastrik tip epiteli kolonize ederek temelde midede yerleşip enflamasyona ve asit hipersekresyonuna neden olmasına bağlı olarak beklenen bir bulgudur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın belirtilmesi gereken bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle verilerin hasta kayıtlarından toplanmış olması, olguların tek merkez kaynaklı olması ve toplum temelli olmayıp sadece üçüncü basamağa ulaşabilmiş olgular olması çalışmamızın başlıca sınırlılıkları olarak sayılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, geriatrik popülasyonda dispeptik yakınmalar kadınlarda daha sık görülmesine rağmen Hp enfeksiyonu açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Ülkemizde Hp sıklığı önceki yıllara göre azalmaktadır. Hp enfeksiyonu genç yaşlı grupta ve kış aylarında daha sık gözükmektedir. Kılavuzlarda dispepsi yakınması ile başvuran yaşlı hastalara endoskopi önerilmesine rağmen yaşlı hastalara düşük oranda endoskopi yapıldığı görülmüştür. Yaşlı hastalarda klinik gereklilik halinde düşük komplikasyon riski ile güvenilir bir işlem olan Üst GİS endoskopisi yapılmasından kaçınılmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (01.06.2023 tarihli karar no: 435) gerekli izinler alınarak gerçekleştirildi.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., E.F.K., H.D., Konsept: M.K., E.F.K., H.D., Dizayn: M.K., E.F.K., H.D., Veri Toplama veya İşleme: M.K., M.U., B.A., H.D., Analiz veya Yorumlama: M.K., E.F.K., P.T.T., Literatür Arama: M.K., M.U., B.A., E.F.K., P.T.T., Yazan: M.K., P.T.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. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396:1689-702.
2. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64:1049-57.
3. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med. 2001;134:815-22.
4. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22:5-19.
5. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2):33-9.
6. Pilotto A. Aging and the gastrointestinal tract. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:137-53.
7. Pilotto A, Malfertheiner P. Review article: an approach to *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:683-91.
8. Türkiye İstatistik Kurumu Verileri. Erişim tarihi: 13.04.2023. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2022-49667>
9. Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. Clin Geriatr Med. 2007;23:721-34.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66:6-30.
11. Donaldson LJ. The Uses of Epidemiology in the Study of the Elderly - Who. Journal of the Royal Society of Health. 1985;105:112.
12. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. Am J Med. 1996;100:17-8.
13. No authors listed. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994;272:65-9.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64.
15. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol. 2007;102:1808-25.
16. Sanders MK, Peura DA. *Helicobacter pylori*-Associated Diseases. Curr Gastroenterol Rep. 2002;4:448-54.
17. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2):85-91.
18. Demirtaş L, Sayar İ, Akbaş EM, Özçiçek A, Özçiçek F, Timuroğlu A, et al. Distribution of the incidence and location of the *Helicobacter pylori* according to age and gender in patients who undergone endoscopy. Dicle Med J. 2014;41:507-11.
19. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Uçar Ş, Kibar Yİ, Tay A, et al. Frequency of *Helicobacter pylori* in patients underwent endoscopy. Dicle Med J. 2012;39:197-200.
20. Emre E, Ahışhalı E, Dolapçıoğlu C, Sümer Emre Ş, Hallaç Keser S, Dabak R, et al. The frequency of *Helicobacter pylori* in patients diagnosed with peptic ulcer and gastritis. South Clin Ist Euras. 2013;24:87-92.
21. Erdoğan AF, Turan İ, Gereklioğlu Ç, Abacı K. Prevalence of *Helicobacter pylori* among dyspeptic patients in family medicine outpatient clinic. Türk Aile Hek Derg. 2008;12:198-202.

22. Bektaş M, Çetinkaya H, Çalışkan D, Öztaş E, Akdur R, Özden A. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta dispepsi prevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2007;6:120-6.
23. Lehours P. Actual diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;64:267-79.
24. Vilaichone RK, Mahachai V, Shiota S, Uchida T, Ratanachu-ek T, Tshering L, et al. Extremely high prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Bhutan. World J Gastroenterol. 2013;19:2806-10.
25. Selek MB, Bektöre B, Atik TK, Baylan O, Özyurt M. Evaluation of *Helicobacter pylori* antigen positivity in stool samples of patients with dyspeptic complaints in a tertiary care hospital. Dicle Med J. 2013;40:574-8.
26. Demir T, Turan M, Tekin A. Kırşehir bölgesindeki dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* antijen prevalansı. Dicle Med J. 2011;38:44-8.
27. Özardalı Hİ, Bitiren M, Nazlıgül Y, Yılmaz N. Şanlıurfa yöresinde nonerosiv antral gastritlerde *Helicobacter pylori* sıklığı. Genel Tıp Derg. 1998;8:149-52.
28. Hasan Ü, Ünsal G, Tezel A, Soylu AR. *Helicobacter Pylori* Infection and Benign Gastrointestinal Diseases, Data from the Trakya Region. Balkan Med J. 2010;27:400-3.
29. Şengül D, Şengül İ. Frequency of *Helicobacter Pylori* and Association of Location, Six Age Groups, and Assessment of Borderline of 50-year Base-age, Based on the Anatomic Pilot Region with the Degree of *Helicobacter Pylori* Colonization. Med J Bakirkoy. 2018;14:381-8.
30. Agréus L, Hellström PM, Talley NJ, Wallner B, Forsberg A, Vieth M, et al. Towards a healthy stomach? *Helicobacter pylori* prevalence has dramatically decreased over 23 years in adults in a Swedish community. United European Gastroenterol J. 2016;4:686-96.
31. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology. 1992;102:760-6.
32. Moshkowitz M, Konikoff FM, Arber N, Peled Y, Santo M, Bujanover Y, et al. Seasonal Variation in the Frequency of *Helicobacter pylori* Infection: A Possible Cause of the Seasonal Occurrence of Peptic Ulcer Disease. Am J Gastroenterol. 1994;89:731-3.
33. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112:988-1013.
34. Brussaard CC, Vandewoude MF. A prospective analysis of elective upper gastrointestinal endoscopy in the elderly. Gastrointest Endosc. 1988;34:118-21.
35. Uzunismail H, Bal K, Tuncer M, Göksel S, Filizel F, Hülagü S. Gastrit, duodenit ve peptik ülserli olgularımızda *Helicobacter pylori* sıklığı. Endoskopi Dergisi. 1991;2:26-36.



Otizimli Çocuklar ve Aileleri için Pandemi Dönemi Nasıl Geçti? Yaşanan Zorluklar ve Psikososyal Etkiler

How Did the Pandemic Affect Autistic Children and Their Families? Challenges and Psychosocial Impacts

Hasan Cem AYKUTLU¹, Burcu GÜNEYDAŞ YILDIRIM², Leyla BOZATLI¹, Ekin Beyza KÖSE³, Işık GÖRKER¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar, rutin ihtiyaçları ve değişime uyum sağlamadaki zorlukları nedeniyle pandemiye karşı özellikle savunmasızdır. Bu çalışmanın amacı, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinin OSB tanılı çocuklar ve aileleri üzerindeki psikososyal etkisini ve bu dönemde karşılaştıkları zorlukları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2020-2021 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 3-18 yaş arası 85 OSB'li çocuğun ebeveynine, araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu uygulandı. OSB tanılı çocuğu olan ailelerin pandemiden etkilenme durumları "Stresli Durumlara Çocuk ve Ergen Tepkileri-Otizim Aile Adaptasyonu ve Dayanıklılığı" maddeleri ile değerlendirildi. Ebeveynler anketi çevrimiçi olarak veya telefonla yanıtladı.

Bulgular: Çocukların yaş ortalaması 10,3±4,1 yıl, 65'i erkek ve 20'si kızdı. Ailelerin %10,6'sı pandemi sırasında tıbbi bir acil durum yaşadığını bildirdi. En sık görülen davranış sorunları öfke, konsantrasyon güçlüğü ve hiperaktivite idi. Çocukların %37,6'sının eğitim desteği alamadığı, %74,1'inin tedavi göremediği, %31,1'inin doktora ulaşmakta zorluk çektiği ve %7,8'inin tedaviyi karşılamakta güçlük çektiği bildirildi. Ayrıca çocukların %33'ü günde 4 saatten fazla ekran başında vakit geçiriyordu. Ebeveynlerin %61,2'si pandemi karantina sürecini eskisinden daha zor olarak değerlendirdi.

Sonuç: Pandemi, OSB'li çocukların günlük rutinlerini, özel eğitim, rehabilitasyon ve sağlık hizmetlerini sekteye uğratmış, ayrıca davranış sorunlarını da arttırmıştır. Bu nedenle, OSB gibi özel gereksinimi olan çocukların ruhsal ihtiyaçlarını bilmek ve karşılayabilmek, gelecek afet durumlarında yapılacak yardımların önemli bir parçası olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, pandemi, COVID-19, çocuk psikiyatrisi, psikososyal

ABSTRACT

Aim: Children with autism spectrum disorder (ASD) are especially vulnerable to the pandemic due to their need for routine and difficulty in adapting to change. The aim of this study was to evaluate the psychosocial impact of the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic on children diagnosed with ASD and their families and the challenges they faced during this period.

Materials and Methods: We surveyed 85 parents of children with ASD aged 3-18 years, who were followed up in our clinic between the years of 2020 and 2021. We assessed ASD families' pandemic impact with the "Child and Adolescent Reactions to Stressful Situations-Autism Family Adaptation and Resilience" items. Parents answered the questionnaire online or by phone.

Results: The mean age of the children was 10.3±4.1 years, 65 were boys and 20 were girls. 10.6% of the families had a medical emergency during the pandemic. The most common behavioral problems were anger, difficulty in concentrating, and hyperactivity. 37.6% of the children could not receive educational support, 74.1% could not receive treatment, 31.1% had difficulty in reaching a doctor, and 7.8% had difficulty in affording treatment. Furthermore, 33% of the children spent more than 4 hours a day on screens. 61.2% of parents rated the pandemic quarantine process as more difficult than before.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasan Cem AYKUTLU, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 543 829 77 71 E-posta: drhasancemaykutlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4809-4857

Geliş tarihi/Received: 08.08.2023 Kabul tarihi/Accepted: 20.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Conclusion: The pandemic disrupted the daily routines, special education, rehabilitation, and health care services of children with ASD. It also increased their behavioral problems. Therefore, recognizing and addressing the psychological needs of children with special needs, such as ASD, will be an important part of the response to future disasters.

Keywords: Autism spectrum disorder, pandemic, COVID-19, child psychiatry, psychosocial

GİRİŞ

2019 yılının sonlarında yeni bir koronavirüs Çin'in Wuhan kentinde bir dizi pnömoni olgusunun nedeni olarak tanımlanmıştır. Hızla yayılan enfeksiyonun Çin genelinde bir salgınla sonuçlanmasının hemen ardından dünya çapında olgu sayıları artmaya başlamıştır¹. Ülkemizde de ilk olgunun görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi ilan edilmiştir².

Virüs bugüne kadar dünya genelinde 370 milyondan fazla insanda enfeksiyona ve 5,65 milyon ölüme yol açmıştır³. Asemptomatik enfeksiyonların fazla oluşu salgını kontrol altına almayı güçleştirmiştir ve bulaşı önlemek için dünya çapında ciddi önlemler alınmıştır⁴. Bu dönemde ülkemizde de, kontrollü sosyal hayat prensipleri kapsamında eğitime ara verilmesi, 20 yaş ve altına yönelik sokağa çıkma yasağı ve aralıklı olarak tüm ülkede sokağa çıkma yasakları gibi çeşitli kuralları getirilmiştir⁵.

Bu tedbirler ve sosyal yaşama getirilen kısıtlamalar her yaştan insanın yaşamını oldukça güçleştirmiştir. Özellikle henüz gelişim çağındaki olan, ihtiyaçlarını tek başlarına karşılayamayan, diğer ruh sağlığı hastalıkları açısından riskli grupta olan ve uzaktan eğitime geçilmesi ve sokağa çıkma kısıtlamaları nedeniyle akranlarından uzaklaşan 18 yaş altı bireylerin, pandemiden büyük oranda etkilendiği bildirilmektedir^{4,6}.

Kriz olaylarının psikolojik iyi oluş halini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Imran ve ark.⁷ tarafından, anksiyete, depresyon, uyku ve iştah bozuklukları ve sosyal etkileşimlerde bozulmanın çocuklarda kriz durumuna en sık gösterilen tepkiler olduğu belirtilmiştir. Jiao ve ark.⁸ COVID-19 salgını sonrası çocuk ve ergenlerde görülen davranışsal ve duygusal sıkıntıları araştırdıkları çalışmada ise, ebeveyn yapışma, dikkat dağınıklığı, sinirlilik ve aile üyelerinin ölümcül hastalığa yakalanabileceği korkusu en yaygın sorunlar olarak bildirilmiştir.

Özel gereksinim ihtiyacının ön planda olduğu otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde ciddi ve sürekli bozulmalar, kısıtlı ilgi ve stereotipik davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'e göre OSB olan çocuklar sözel ve sözsüz iletişimde, sosyal ilişki geliştirme ve anlamlandırmada, toplumsal-duygusal karşılıklılıkta, toplumsal ortamlara ve değişimlere uyum sağlamada güçlük yaşarlar⁹. Özel gereksinimi olan çocuklar afetlerin olumsuz psikolojik etkilerine karşı daha savunmasız oldukları görülmektedir⁷. Bu çocukların

ve ailelerinin diğer bireylere göre pandemiden daha fazla etkilenmesinin nedenleri arasında; uzun süre kapalı ortamlarda kalınması, günlük rutinlerdeki bozulmalar, salgın döneminde özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerinin kapanmış olması, online eğitimde bu çocukların yeterlilik gösterememesi, ailelerin çocuklarının eğitimi konusunda gerekli donanımına sahip olamaması ve temel sağlık hizmetlerine ulaşım gücünün ile karşı karşıya kalabilecekleri sayılabilir¹⁰.

Otizmlı çocuklar hayatlarında sabit bir düzen isterler ve öngörülemez değişimler yaşantılarında ek strese sebep olabilir¹¹. Karantina döneminde günlük rutinlerinde gerçekleşen değişimler bu bireyler ve aileleri için oldukça zorlayıcı olduğundan, bu kişiler pandemi döneminde ön planda anksiyete bozuklukları olmak üzere, ruh sağlığı bozukluklarının gelişimi/şiddetlenmesi açısından riskli gruba girmektedirler¹². Ayrıca bu çocuklar sosyal iletişimde zorluk yaşadıklarından okul, oyun arkadaşlığı gibi sosyal gelişimlerini destekleyebilecek ortamlara ihtiyaç duyarlar¹³. Pandemiyle beraber bu sosyal ortamlara erişimin azalması, kapanma süreci ve düzenli alınan özel eğitimlerin aksaması OSB'li bireylerin sosyal becerilerini geliştirmesi yönünde büyük engel oluşturmuştur. OSB'nin temel sorun alanları bu çocukları pandeminin psikososyal olumsuz etkileri açısından riskli gruba sokmaktadır¹⁴. Normal dönemde de iletişim zorluklarıyla mücadele eden bu çocuklar için salgının getirdiği sosyal izolasyon ve ihtiyaç duyulan terapiler, özel eğitimlerin aksaması gibi problemler süreci onlar için fazlasıyla güçleştirmiştir¹⁵.

Pandemi; sosyal izolasyon, sağlık ve eğitim hizmetlerine erişimin kısıtlanması, maddi kazançların azalması yönleriyle hala etkileri devam eden bir süreçtir¹⁶. Günümüzde COVID-19 ve kliniğine yönelik pek çok çalışma yapılmakta olmasına rağmen bu sürecin ülkemizde OSB tanılı çocuklar ve aileleri üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda, pandeminin fiziksel aktivite ve günlük rutinde meydana getirdiği değişimlerin OSB'li çocuk ve ailelerine etkileri araştırılmıştır. Bu çocukların artan davranış problemleri, bakım ihtiyacı ve finansmanı gibi birçok etkenin aile üzerindeki stresi arttırdığı belirtilmiştir. Pandemi sebebi ile ebeveynlerin öğretici rolünde çocuklarının eğitimleriyle de ilgilenmek zorunda kalmaları, anne-babalık rollerinin değişmesi de önemli bir stresör olarak gösterilmiştir. Ayrıca pandeminin çocukların biyolojik ve ruhsal sağlıkları üzerinde oluşturduğu tehdit sebebiyle ailelerin kaygı seviyesinde artış olabileceği gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹.

OSB tanılı çocukların pandemi sürecinde karşılaştıkları sorunlar, uluslararası alanda birçok çalışmaya konu olmuştur¹¹⁻¹⁵. Ancak ülkemizde bu konuda sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır²⁰. Çalışmamızda, pandeminin OSB tanısı olan çocuklar ve aileleri üzerindeki psikososyal etkileri ve bu dönemde karşılaştıkları zorlukların kapsamlı bir anket aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlandı. Bu sayede OSB'li çocuklar ve ailelerinin yaşadıkları zorlukları belirlenerek gelecekteki olası afetlere hazırlık sağlanması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

COVID-19 pandemisinin OSB olan çocuklar ve aileleri üzerindeki psikososyal etkilerini ve bu dönemde karşılaştıkları zorlukları araştırmayı amaçlayan bu çalışma, tanımlayıcı araştırma desenindedir.

Çalışmanın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2021 tarihli, 19/13 karar numaralı etik onay alınmıştır. Çalışmamıza katılmaya gönüllü olan bakım verenlere çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onamları online olarak alınmıştır.

Araştırmanın örneklemini Trakya Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli, çalışmaya katılmayı kabul eden OSB tanılı çocuk ve aileleri oluşturmaktadır. Veri tabanımızdaki dosyalar taranarak 2020-2021 yılları içinde polikliniğimize başvuran ve OSB tanısı alan 3-18 yaş aralığında 165 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ailelerine telefon aracılığıyla ulaşılarak çalışmamız hakkında bilgi verilmiş ve aralarından çalışmaya katılmaya gönüllü olan 85 aileye online anketimizin linki gönderilerek doldurmaları istenmiştir. Online erişim imkanı olmayan ailelere anketler telefon görüşmesi yapılarak doldurtulmuştur.

Görüşmelerde çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve ailelerine COVID-19 pandemisi ile ilgili uyum sürecini değerlendirmek ve bu sürecin psikososyal etkilerini araştırmak amacıyla tarafımızca hazırlanan anket soruları sorulmuştur. Araştırmamızda ebeveynlerin doldurması için oluşturulan anket formunda, literatür taraması sonucu oluşturulan sorular ve CRISIS-AFAR (The CoRonavlrUS Health Impact Survey-Adapted for Autism and Related Neurodevelopmental conditions; Stresli Durumlara Çocuk ve Ergen Tepkileri-Otizm Aile Adaptasyonu ve Dayanıklılığı)²¹ anketi sorularının bir kısmı Türkçeye çevrilerek kullanılmıştır. CRISIS-AFAR, Vibert ve ark.²¹ tarafından hazırlanmış olup henüz resmi Türkçe çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmamaktadır. Anket OSB ve ilgili nörogelişimsel bozukluklara sahip bireylerde koronavirüs krizi ile ilgili özel ihtiyaçları ve değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Anket, çocuklar ve ergenler (3-21 yaş arası) için bir ebeveyn bildirim formu, gençler ve yetişkinler (14 yaş ve üzeri) için bir öz bildirim formu ve ayrıca

otizm veya diğer nörogelişimsel bozukluklara sahip yetişkinler için ebeveyn bildirim formu içermektedir.

Dört kısımdan oluşan anketimizin ilk bölümünde hasta ve ailesinin sosyodemografik bilgileri, anne ve babanın COVID-19 öncesine kıyasla çalışma durumları, ebeveyn ve varsa kardeşlerde psikiyatrik hastalık öyküsü, hastanın dil becerisi ve otizm dışında ek hastalıkları sorgulanmıştır. İkinci kısımda bu süreçte psikiyatristleri ile acil irtibata geçmelerini gerektirecek herhangi bir olay yaşayıp yaşamadıkları, pandemi döneminde tedavi ve eğitsel destek alıp almadıkları ve pandemi sürecini normal döneme kıyasla nasıl yorumladıkları sorulmuştur. Üçüncü bölümde çocukların pandemi dönemindeki eğitim hayatı detaylı bir şekilde sorgulanmıştır. Bu bölümde eğitim hizmetlerinin etkilenmesi, uzaktan eğitime erişim, tedavi ve sağlık hizmetlerine erişim ve bu hizmetlerin ne kadar faydalı olduğuna dair sorular yer almaktadır. Dördüncü ve son kısımda pandemide yaşanan sorunlar, karşılaşılan engeller ve pandeminin getirdiği pozitif değişiklikler sorgulanmıştır.

Katılımcılardan anketimizi çevrimiçi olarak doldurmaları istenmiştir. Bir ebeveyn bildirim anketi olarak, önceden kodlanmış 2 veya daha çok cevapları olan kapalı uçlu ve Likert tipi sorular içermektedir (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki anket verilerinin istatistiksel analizleri Statistical Package for the Social Sciences 23.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edilirken, yaş ortalaması±standart sapma olarak ifade edildi. Veri değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri (sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilerek aranan 165 OSB tanılı çocuğu olan ailenin 85'i anketimizi doldurmuştur. Ankete katılım oranı %51,5'tir. Katılımcıların yaş ortalaması 10,3±4,1'dir. Hastaların 20'si kız, 65'i erkektir. Tabloda görüldüğü üzere hastaların %41,2'sinin (n=35) konuşma yetisi hiç bulunmamakta, %38,8'i (n=33) kelime/cümle düzeyinde konuşabilmekte ve %20'si (n=17) akıcı konuşabilmektedir (Tablo 1).

Anne ve babaların eğitim düzeyleri ve çalışma durumları sorulmuş; annelerin çoğunluğunun ilköğretim mezunu olduğu (%43,5, n=37), COVID-19 öncesinden beri çalışmadıkları (%83,5, n=71) öğrenilmiştir. Babaların ise çoğunluğu lise düzeyinde eğitim almıştır (%37,6, n=32) ve aktif olarak çalışmaktadır (%88,2, n=75). Ailelerin çoğunluğu ilçede ikamet etmektedir (%56,5, n=48) ve orta düzey gelire sahiptir (%50,6, n=43). Sosyodemografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ailelerin %10,6'sı (n=9) pandemide acil bir durum yaşadığını bildirmiştir. Bildirim yapan 9 ailenin en sık karşılaştığı acil

Coronavirüs (COVID-19) salgınından bu yana genel olarak aşağıdakilerden hangisini yaşadınız? Lütfen uygun olanların tümünü seçin. *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

☐ Çocuğumun rutin randevuları iptal edildi veya ertelendi.
☐ Çocuğumun planlanmış prosedürleri veya tedavileri iptal edildi veya ertelendi.
☐ Çocuğumun doktoruna/doktorlarına ulaşmakta veya konuşmakta zorluk yaşadım.
☐ Çocuğumun ilaçlarına erişimde veya reçeteleri doldurmada sorun yaşadım.
☐ Çocuğumun ilaçlarını yönetmekte veya uygulamakta sorun yaşadım.
☐ Çocuğumun ilaçlarını, tedavilerini veya tedavisini karşılamakta zorlanıyorum.
☐ Hiçbiri

Diğer:

COVID-19 dönemi boyunca çocuğunuzun psikiyatristi ile acil irtibata geçmenizi gerektiren bir durum yaşadınız mı? *

Yaşadıysanız lütfen diğer seçeneğini de işaretleyerek o bölüme açıklayınız.

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

☐ Evet
☐ Hayır

Diğer:

COVID-19 döneminde çocuğunuzun devam ettiği okuldan eğitsel destek aldınız mı? *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

☐ evet
☐ hayır

COVID-19 döneminde çocuğunuzun terapi aldı mı? *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

☐ evet
☐ hayır

Şekil 1. Anket soru örnekleri

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

Tablo 1. OSB tanılı çocuklar ve ailelerinin sosyodemografik özellikleri		
OSB tanılı olgular (n=85)	Frekans	(%)
Yaş, ortalama-SS	10,3-4,1	
Cinsiyet		
Erkek	65	76,5
Kız	20	23,5
Dil becerisi		
Konuşma yok	35	41,2
Kelime düzeyinde konuşma	16	18,8
Cümle düzeyinde konuşma	17	20
Akıcı konuşma	17	20
Anne eğitim düzeyi		
İlköğretim	37	43,5
Lise	27	31,8
Lisans	17	20
Yüksek lisans	4	4,7

Tablo 1. Devamı		
OSB tanılı olgular (n=85)	Frekans	(%)
Anne çalışma durumu		
COVID-19 öncesinden beri çalışmayanlar	71	83,5
Çalışanlar	13	15,3
COVID-19'dan beri çalışmayanlar	1	1,2
Baba eğitim düzeyi		
İlköğretim	29	34,1
Lise	32	37,6
Lisans	20	23,5
Yüksek lisans	4	4,7
Baba çalışma durumu		
COVID-19 öncesinden beri çalışmayanlar	7	8,2
Çalışanlar	75	88,2
COVID-19'dan beri çalışmayanlar	3	3,5
Yerleşim		
İl	28	32,9
İlçe	48	56,5
Kasaba	2	2,4
Köy	7	8,2
Gelir düzeyi		
Düşük	40	47,1
Orta	43	50,6
Yüksek	2	2,4

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, SS: Standart sapma, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

durum öfke nöbeti olmuştur (%66,6, n=6). Ebeveynlerin %8,2'si (n=7) pandemide kapanma sürecini, öncesine kıyasla kolay olarak değerlendirirken %30,6'sı (n=26) aynı olarak ve %61,2'si (n=52) daha zor olarak değerlendirmiştir (Tablo 2).

Pandemi süreciyle beraber alınan eğitsel destekler ve sağlık hizmetleri büyük ölçekte etkilenmiştir. Hastaların %37,6'sı (n=32) pandemi sürecinde eğitsel destek alamamıştır, 43 hasta (%37,1) eğitimine evde devam etmek zorunda kalmıştır; 63 hasta (%74,1) ise tedavi alamadığını bildirmiştir (Tablo 2).

Ailelere COVID-19 salgınında yaşanan sağlık hizmeti sorunları sorulduğunda %52,4 (n=54) oranında rutin randevu ve tedavilerin iptal edildiği/ertelendiği, %31,1 (n=32) oranında doktora ulaşmakta zorluk yaşandığı, %8,8 (n=9) oranında ilaçlara erişimde veya ilaçların yönetiminde zorluk yaşandığı, %7,8 (n=8) oranında ilaçları ve tedaviyi karşılamakta zorlanıldığı bildirilmiştir (Tablo 2).

OSB tanılı çocukların ekran süresi sorgulanmış ve bu sürenin hastaların çoğunda olması gerekenin üstünde olduğu görülmüştür. Hastaların %33'ünün (n=28) günde 4 saatten fazla ekrana maruz kaldığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Pandemide yaşanan olaylar ve etkilenen hizmetler		
Pandemide acil durum (n=85)	Frekans	(%)
Acil durum yaşadığını bildirenler	9	10,6
Bildirmeyenler	76	89,4
Yaşanan acil durumlar* (bildirenler arasından, n=9)		
Epileptik nöbet	1	11,1
Kendine zarar verme davranışı	2	22,2
Aşırı hareketlilik	1	11,1
Yeni gelişen hareket boukluğu (Kore)	1	11,1
Öfke nöbeti	6	66,6
Yeni başlayan diş ağrısı	1	11,1
Kapanma dönemi zorluk seviyesi (n=85)		
Kolay	7	8,2
Aynı	26	30,6
Zor	52	61,2
Günlük aktiviteleri gerçekleştirirken zorlanma (n=85)		
Hayır	15	17,6
Kısmen	34	40
Evet	36	42,4
COVID-19 krizi başladığından beri eğitim ve diğer hizmetlerin etkilenmesi (bildirenler arasından, n=81)		
Etkilenmeyenler	7	6
Okulu kapananlar	41	35,3
Eğitimine evde devam edenler	43	37,1
Eğitim ve sağlık hizmetlerine erişimini kaybedenler	25	21,6
Eğitsel destek alımı (n=85)		
Destek almayanlar	32	37,6
Destek alanlar	53	62,4
Tedavi (n=85)		
Almayanlar	63	74,1
Alanlar	22	25,9
Alınan hizmetlerden fayda görme (bildirenler arasından, n=69)		
Hiç	15	17,6
Orta	43	50,6
Çok	11	12,9
Eksik veri	16	18,8
COVID-19 salgınında yaşanan sağlık hizmeti sorunları (n=85)		
Rutin randevular ve tedavilerin iptali veya ertelenmesi	54	52,4
Doktora ulaşmakta zorluk	32	31,1
İlaçlara erişimde veya ilaçları yönetmekte zorluk	9	8,8
İlaçları veya tedaviyi karşılamada zorluk	8	7,8
Günlük ekran süresi (n=85)		
Hiç	8	9,4
0-3 saat	49	57,6
4-6 saat	18	21,2
6 saatten fazla	10	11,8
Pandemide pozitif bir değişiklik yaşama (n=85)		
Hayır	71	83,5
Evet	14	16,5
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019		

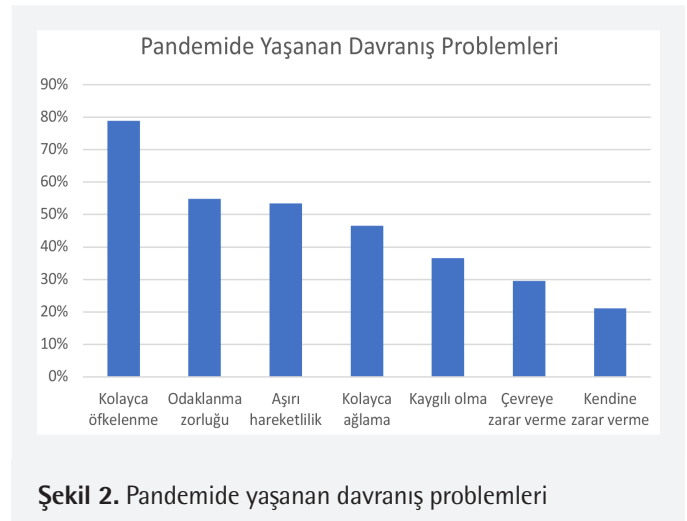
Ailelere pandemide yaşadıkları problemler sorulduğunda, %83,5'i (n=71) davranışsal sorun yaşadığını bildirdi. Bildirilen en sık problemler sırasıyla öfke, odaklanmada zorluk, aşırı hareketlilik, kolayca ağlama, aşırı kaygı ve saldırganlıkta artıştır (Şekil 2). Ailelere yaşamlarında pozitif değişiklik olup olmadığı sorulduğunda sadece %16,5'i (n=14) pozitif bir değişim yaşadıklarını belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ebeveyn bildirimlerine göre pandemi döneminde OSB'li çocukların önemli sorunlar yaşadığı tespit edildi. Pandemi döneminde OSB'li çocukların %10,6'sı tıbbi bir acil durum yaşamış, %74,1'i mevcut tedavisini sürdürememiştir. Ayrıca çocukların %83,5'i pandemi döneminde en az bir davranışsal sorun (örneğin; kolayca öfkelenme, odaklanma zorluğu) yaşamış olup, %33'ü günde 4 saatten fazla ekran başında zaman geçirmiştir. Aynı zamanda OSB'li çocukların %37,6'sı da eğitsel tedavi desteğini alamamıştır.

COVID-19, bugüne kadar dünya genelinde 676 milyondan fazla insanda enfeksiyona ve 6,8 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmıştır³. Pandemi; yaşamsal bir tehdit arz etmekle beraber toplumun mental sağlığını da olumsuz etkileyecek faktörleri beraberinde getirmiştir. Hastalık tehdidinin yanı sıra, kontrollü sosyal yaşam prensipleri kapsamında uygulanan sosyal izolasyon ve kapanmanın getirdiği kısıtlamalar her kesimden insan için stres kaynağı olmuştur. Bu salgının güncel etkilerinin yanısıra uzun dönemdeki etkilerini görmek ancak önümüzdeki yıllar içerisinde mümkün olacaktır²².

Pandemi gibi halk sağlığı acil durumları, hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı olumsuz etkiler. Çocukların olayları anlamadaki sınırlılıkları onları yetişkinlere göre daha savunmasız hale getirmektedir. Başa çıkma stratejileri sınırlı olduğundan, fiziksel ve zihinsel olarak durumun zararlarından kaçamazlar. Yetişkinler gibi duygularını ifade edemeyebilirler. Ayrıca okulların kapanması, arkadaşlardan ayrılma çocuklarda stres ve



Şekil 2. Pandemide yaşanan davranış problemleri

kaygıya neden olabilir. Kriz olayının kitle iletişim araçlarında yer alması ve sosyal medyada dolaşan doğrulanmamış bilgiler ruhsal sıkıntıyı şiddetlendirebilir^{7,23}.

COVID-19 pandemisi ile birlikte: Rutinlerinde yaşanan değişimler, sosyal izolasyon, hastalık endişesi ve sağlık hizmetlerine erişim sıkıntısı her yaş grubu için büyük problemlere sebep olmuştur. Bununla beraber özel gereksinimi bulunan çocuklar için bu durum daha fazla zorlayıcı olmuş, büyük bir strese yol açmıştır. Psikiyatrik hastalığı olan çocukların pandemi ve beraberinde getirdiği zorluklar açısından riskli bir grupta olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır^{11,12}.

Önceki çalışmalarda ebeveyn anketlerine göre, OSB'li bireylerin ebeveynleri, pandemi dönemi kısıtlamalarını zorlayıcı ve eskisinden daha fazla sorumluluk gerektiren bir süreç olarak tanımlamışlardır¹⁰. Yüksek düzeyde ebeveyn stresinin yanı sıra bu çocukların duygularını, tepkilerini ve ihtiyaçlarını anlama güçlüğü önemli risk faktörleridir. Bizim çalışmamızda OSB'li çocuk ebeveynlerinin %61,2'si (n=52) pandemi kapanma sürecini, öncesine kıyasla daha zor olarak değerlendirmiştir. Bu oran, bize OSB'li çocukların riskli grupların başında geldiğini düşündürmektedir.

OSB ve nörobilişsel engeli olan çocuklar, okulların kapalı olması gibi günlük rutinlerindeki aksamalar nedeniyle engellenmiş hissedebilirler. Düzenli tedavi seansları kesintiye uğrayabilir ve sinirlilik, saldırganlık ve sosyal geri çekilme gibi sorunlu davranışlar gösterme olasılıkları daha yüksektir⁶. Pandemi süreciyle beraber alınan sağlık hizmetleri ve eğitsel destekler büyük ölçekte etkilenmiş olup çalışmamızda hastaların %37,6'sının (n=32) eğitsel destek alamadığı, %74,1'inin (n=63) tedavi alamadığı, %52,4'ünün (n=54) ise randevu ve tedavi iptali yaşadıkları bildirilmiştir.

Yürütücü işlevlerdeki eksiklikler, OSB'li bireyleri rutin aksamalara karşı daha savunmasız hale getirmektedir. Ebeveynler özellikle boş zaman ve yapılandırılmış etkinlikler açısından çocuklarının günlük etkinliklerini yönetmede zorluklar yaşadıklarını bildirmiştir. Ayrıca OSB karmaşık bir genetik bozukluk olmasına rağmen, çevrenin davranışlar üzerindeki etkisi de göz ardı edilmemelidir. Aslında, COVID-19 salgınından kaynaklanan duygusal iklim değişikliği, zamanla OSB'de artan uyumsuz davranış seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir¹¹.

Pandeminin OSB'li çocuklar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla online form uygulanarak yapılan bir çalışmada, öncesinde davranış sorunları olan OSB'li bireylerin, salgının başlangıcından bu yana daha yoğun ve iki kat artan sıklıkta davranış sorunları yaşadıkları bildirilmiştir¹¹. Çalışmamızda da önceki verileri destekler nitelikte, OSB'li çocukların %78,9'unda (n=56) kolay öfkelenme, %29,6'sında (n=21) ise fiziksel saldırganlık problemi saptandı. Ayrıca en sık karşılaşılan acil durum olarak öfke nöbeti bildirilmiştir (%66,6, n=6).

Önceki çalışma verilerine bakıldığında, katılımcıların yaklaşık yarısı ön planda ev içi hizmetler olmak üzere, sağlık hizmetlerinde desteğe ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir. Her beş ebeveyninden biri ise, kısıtlamaları gevşetmenin veya karantınayı sona erdirmenin bu duruma yardımcı olacağını belirtmiştir. COVID-19 salgınından bu yana okul desteği almayan OSB'li bireyler daha yoğun davranış sorunları ifade etme eğilimindeydiler, bu da acil durumlarda okulla teması sürdürmenin önemini ortaya koymaktadır⁷.

Çalışmamızda ailelerin %16,5'i (n=14) pandemiye yaşamlarında pozitif bir değişim yaşadıklarını belirtmişlerdir. Pozitif değişiklik olarak da sıklıkla ailecek daha çok zaman geçirebilme durumu bildirilmiştir. Bu bakımdan kapanma sürecinde sosyalliğin azalmış olduğu bilinen bir gerçek olsa da, aile içi iletişimde pozitif değişimlerin gerçekleşmesi tartışmaya açık bir konudur.

Çalışmamızda olguların %33'ünün (n=28) günlük ekran kullanım süresinin 4 saatten fazla olduğu görülmüştür. Guo ve ark.'nın²⁴ pandemi döneminde 10.933 çocuğu değerlendirdikleri geniş örneklemli anket çalışmasında, katılanların %44,6'sında (n=4,649) ekran maruziyetinin 5 saatin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Pandemi döneminde yoğun ekran kullanımı ve ruh sağlığı belirtileri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, depresyon, anksiyete, davranış sorunları, sinirlilik ve hiperaktivite/dikkatsizlik semptomlarında artış olduğu bildirilmiştir²⁵. Özellikle gelişim çağındaki çocuklar ve otizmlili çocuklar gibi riskli gruplar için pandemi dönemindeki kontrolsüz ekran ve teknoloji kullanımının zararlı etkilerinin önemi sıkça vurgulanmaktadır^{26,27}. Çocukların medyada paniğe neden olan haberlere maruz kalmaları önlenmeli ve sosyal medyanın olumlu kullanımı teşvik edilmelidir. Ayrıca çocukların ekran başında geçirdikleri süre de izlenmelidir²⁸.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Pandemi döneminde OSB'li çocukların yaşadıkları zorlukların aydınlatılması konusunda OSB'li ailelere teletıp yöntemiyle ulaşılarak kısa sürede bilgi edinilmiş olması araştırmamızın en güçlü yanıdır. Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı ise planlanan sayıdan daha küçük bir örnekleme [165 hastadan 85'i (%51,5)] ulaşılabilmiş olmasıdır. Araştırmamızın bir başka kısıtlılığı da tanımlayıcı bir metod ile ebeveyn bildirimleri üzerinden yürütülmüş olmasıdır. OSB'li çocukların ve ailelerinin pandemi dönemi yaşantılarını aydınlatabilmek ve karşılaşılan problemlere çözüm getirebilmek için nedensel ilişkilerin değerlendirileceği araştırmalar bu konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamız; pandemi sürecinin otizmlili çocuklar ve aileleri için, oldukça zorlu geçtiğini, normalde de karşılamakta güçlük yaşadıkları eğitim ve tedavi ihtiyaçlarının büyük ölçüde giderilemediğini göstermiştir^{29,30}. Ebeveynlerin çoğunluğu

pandemide birçok negatif olay ve çocuklarda çeşitli davranış bozuklukları (aşırı hareketlilik, odaklanmada zorluk, öfke ve saldırganlıkta artış, kolayca ağlama ve aşırı kaygı) ile karşı karşıya kaldıklarını bildirmişlerdir. Bu dönemde sosyalliğin azalması ve izolasyon sebebiyle evde geçirilen zamanın artması; çocukların ekran başında geçirdiği sürenin kontrolsüz artışına yol açmıştır. Alınan negatif yanıtların yanı sıra ailelerden gelen pozitif yanıtlar kapanma döneminin ailecek geçirilen zamanın artması sayesinde aile içi iletişim üzerinde olumlu etkileri olduğunu da düşündürmektedir. Toplumun bu duyarlı kesimini büyük ölçüde etkileyen COVID-19 pandemisinin uzun dönem etkilerini değerlendirebilmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2021 tarihli, 19/13 karar numaralı etik onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza katılmaya gönüllü olan bakım verenlere çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onamları online olarak alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.C.A., E.B.K., Konsept: H.C.A., B.G.Y., L.B., I.G., Dizayn: H.C.A., B.G.Y., L.B., I.G., Veri Toplama veya İşleme: H.C.A., L.B., E.B.K., Analiz veya Yorumlama: H.C.A., B.G.Y., L.B., I.G., Literatür Arama: H.C.A., B.G.Y., L.B., E.B.K., Yazan: H.C.A., B.G.Y., I.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

1. Al-Hajjar S, McIntosh K. Pediatric COVID-19: An update on the expanding pandemic. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020;7:61-3.
2. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki Güncel Durum. Erişim tarihi: 07.05.2023. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard. Erişim tarihi: 10.03.2023. Erişim adresi: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Çaykuş ET, ÇAYKUŞ TM. Covid-19 pandemi sürecinde çocukların psikolojik dayanıklılığını güçlendirme yolları: ailelere, öğretmenlere ve ruh sağlığı uzmanlarına öneriler. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi.* 2020;7:95-113.
5. T.C. İçişleri Bakanlığı. Koronavirüs ile Mücadele Kapsamında Kısıtlama ve Tedbirler. Erişim tarihi: 08.05.2023. Erişim Adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/>

6. Kılıçaslan F, Bakırcı B, Ayaydın H, Kütük MÖ. The Effects of the COVID-19 Pandemic on Pre-School Age Children: A Retrospective Study. *Neuropsychiatr Invest.* 2022;60:32-7.
7. Imran N, Zeshan M, Pervaiz Z. Mental health considerations for children & adolescents in COVID-19 Pandemic. *Pak J Med Sci.* 2020;36:67-72.
8. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr.* 2020;221:264-6.
9. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc.* 2013;21:591-643.
10. Aydemir E. Küresel salgın bağlamında özel gereksinimli çocuk sahibi ebeveynlerin yaşadığı sorunlar (sağlık, eğitim, ekonomi ve sosyal). *Çekmece Sosyal Bilimler Dergisi.* 2021;9:1-12.
11. Colizzi M, Sironi E, Antonini F, Ciceri ML, Bovo C, Zoccante L. Psychosocial and Behavioral Impact of COVID-19 in Autism Spectrum Disorder: An Online Parent Survey. *Brain Sci.* 2020;10:341.
12. Amorim R, Catarino S, Miragaia P, Ferreras C, Viana V, Guardiano M. The impact of COVID-19 on children with autism spectrum disorder. *Rev Neurol.* 2020;71:285-91.
13. Bellomo TR, Prasad S, Munzer T, Laventhal N. The impact of the COVID-19 pandemic on children with autism spectrum disorders. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13:349-54.
14. White LC, Law JK, Daniels AM, Toroney J, Vernoia B, Xiao S, et al. Brief report: Impact of COVID-19 on individuals with ASD and their caregivers: A perspective from the SPARK cohort. *J Autism Dev Disord.* 2021;51:3766-73.
15. den Houting J. Stepping Out of Isolation: Autistic People and COVID-19. *Autism Adulthood.* 2020;2:103-5.
16. Cluver L, Lachman JM, Sherr L, Wessels I, Krug E, Rakotomalala S, et al. Parenting in a time of COVID-19. *Lancet.* 2020;395:64.
17. Ali K, Erden MK. Individuals With Special Needs In The Coronavirus Disease 2019. *Milli Eğitim.* 2020;49:1105-19.
18. İnce Parpucu T, Süzen İ, Parpucu HŞ. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda Covid-19 öncesi ve sırasında fiziksel aktivite seviyelerinin karşılaştırılması. 2021.
19. Yersel BÖ, Akbaş A, Durualp E. Daily Life Activities Of Children With Special Needs During The Pandemic. *Eurasian Journal of Social and Economic Research.* 2021;8:126-45.
20. Mutluer T, Doenyas C, Aslan Genc H. Behavioral implications of the Covid-19 process for autism spectrum disorder, and individuals' comprehension of and reactions to the pandemic conditions. *Front Psychiatry.* 2020;11:561882.
21. Vibert B, Segura P, Gallagher L, Georgiades S, Pervanidou P, Thurm A, et al. CRISIS AFAR: an international collaborative study of the impact of the COVID-19 pandemic on mental health and service access in youth with autism and neurodevelopmental conditions. *Mol Autism.* 2023;14:7.
22. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23:25.
23. Kılıçaslan F, Kütük MÖ. Pandemi döneminde ebeveynlik; zorluklar ve öneriler. İçinde: Ercan ES, Yektaş Ç, Tufan AE, Bilaç Ö, editörler. *COVID19 Pandemisi ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020;119-24.
24. Guo YF, Liao MQ, Cai WL, Yu XX, Li SN, Ke XY, et al. Physical activity, screen exposure and sleep among students during the pandemic of COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11:8529.
25. Li X, Vanderloo LM, Keown-Stoneman CDG, Cost KT, Charach A, Maguire JL, et al. Screen use and mental health symptoms in Canadian children and youth during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2140875.
26. King DL, Delfabbro PH, Billieux J, Potenza MN. Problematic online gaming and the COVID-19 pandemic. *J Behav Addict.* 2020;9:184-6.
27. Göker ME, Turan Ş. Problematic Technology Use In The Covid-19 Pandemic. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi.* 2020;5:108-14.

28. Parent tips for helping school age children after disaster. [Accessed on June 4th 2023]. Available from: on www.nctsn.org
29. Kadak MT, Meral Y. Autism Spectrum Disorders-What is Our Current Knowledge? İKSSTD. 2019;11:5-15.
30. Akgül EM. How Much We Understand The Life With Autism? Sakarya University Journal of Education. 2012;2:7-13.



COVID-19 Enfektivitesi ve Fatalitesi Üzerine Bir Değerlendirme: Meta-analiz Çalışması

An Assessment of COVID-19 Infectivity and Fatality: Meta-analysis Study

● Evin KIRMIZITOPRAK¹, ● Tülay ORTABAĞ²

¹Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Kamu Hastane Hizmetleri Başkanlığı, Şanlıurfa, Türkiye

²İstanbul Gedik Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kanıta dayalı çalışmalar arasında en yüksek seviyede yer alan meta analiz yöntemi kullanılarak yürütülen bu çalışma, tüm dünyayı sarsan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) virüsünün enfektivitesi ve fatalitesinin etki büyüklüğünü incelemektedir.

Gereç ve Yöntem: COVID-19'un dünyada ilk görüldüğü tarih olarak ifade edilen Aralık 2019 ile Aralık 2020 zaman dilimleri arasında yapılan kapsamlı bir literatür taraması (PubMed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, ProQuest, Ulakbim, Sağlık Bakanlığı, YÖK, WHO Global Index) gerçekleştirildi. Çalışma için seçme kriterleri belirlendi. Çalışmaya seçme kriterlerine uyan 21 çalışma dahil edildi. Araştırmada analiz edilen makaleler, birbirinden bağımsız iki kodlayıcı tarafından kodlanarak, araştırmaya dahil edilecek çalışmaların metodolojik kalitesi "Jadad skoru" ve "Newcastle Ottawa Ölçütü" kullanılarak değerlendirildi. Araştırmaya orta ve yüksek kalitedeki çalışmalar dahil edildi. Verileri analiz etmek için Comprehensive Meta Analysis programının üç sürümü kullanıldı.

Bulgular: COVID-19 enfektivite ve fatalitesi üzerine yapılan çalışmamızın etki büyüklüğü $d=0,092$ ($p=0,000$) olarak hesaplandı. Cohen'e (1988) göre araştırmalar yüksek etki büyüklüğüne sahip ve heterojen yapıda bulundu. Heterojeniteyi araştırmak için yapılan alt grup verilerine ait moderatör analizi sonucuna göre, yaş, cinsiyet, klinik bulgu ve komorbiditenin ortalama etki büyüklüğü için bir moderatör olduğu ($p<0,05$) saptandı. Bu bağlamda COVID-19 enfektivite ve fatalitesinin demografik özellikler, klinik tablo ve komorbidite ile anlamlı ve etkili olduğu saptandı.

Sonuç: Pandemi gibi global halk sağlığı sorunlarında hemşirelik alanında meta-analiz yöntemi kullanılarak yapılan ve pandeminin ilk yılını kapsayan bir çalışma olması nedeniyle, daha geniş bir zaman dilimi kullanılarak, geniş yaş kategorilerinde ve daha farklı ülkelerde yapılan çalışmaların da eklenmesiyle yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, enfektivite, fatalite, Koronavirüs, meta-analiz

ABSTRACT

Aim: The effect size of the infectivity and fatality of the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) virus, which shook the whole world, was examined using the meta-analysis method, which is considered to have high evidential value.

Materials and Methods: A comprehensive literature review (PubMed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, ProQuest, Ulakbim, Ministry of Health, YÖK, WHO Global Index) was conducted between December 2019, the date of COVID-19 virus's first appearance in the world, and December 2020. Selection criteria for the study were determined. Twenty-one studies that met the criteria were included. The analyzed articles were coded by two independent coders, and the methodological quality of the studies to be included in the research was evaluated using the "Jadad score" and the "Newcastle Ottawa Criterion". Studies of medium and high quality were included in the study. Three versions of the Comprehensive Meta-Analysis program were used to analyze the data.

Results: The effect size on COVID-19 transmission and mortality was calculated as $d=0.092$ ($p=0.000$). According to Cohen (1988), studies have high effect sizes and are heterogeneous. According to the results of the moderator analysis investigating the heterogeneity of subgroup data, age, gender, clinical findings and comorbidity were found to be moderators for the mean effect size ($p<0.05$). In this context, demographic characteristics, clinical picture and comorbidity, as well as COVID-19 transmissibility and mortality rate, were determined to be significant and effective.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Evin KIRMIZITOPRAK, Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü, Kamu Hastane Hizmetleri Başkanlığı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel.: +90 505 220 34 56 **E-posta:** evinkirmizitoprak@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6342-3751

Geliş tarihi/Received: 18.08.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 28.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Conclusion: Due to the fact that it is a study covering the first year of the pandemic using the meta-analysis method in the field of nursing in global public health problems such as pandemics, it is thought that it will guide the studies to be done by using a wider time period and adding studies conducted in wider age categories and in different countries.

Keywords: COVID-19, infectivity, fatality, Coronavirus, meta-analysis

GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altına alan ve viral varyantları ile gündeme gelen Koronavirüs hastalığı-2019'un (COVID-19) dalgalanmaları ile mücadele devam etmektedir. Pandemi olarak hayatımıza giren COVID-19'un sık görülmesi, tıbbi bakım ihtiyacı nedeniyle hastaneye yatış oranlarının artması ve ölümcül olması göz önünde bulundurulduğunda küresel bir halk sağlığı sorunu olduğu tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 31 Aralık 2019 tarihinde yapılan açıklamada, nedeni bilinmeyen zatürre olgularına ait bir olgu yığılması olduğu duyuruldu. Yapılan incelemeler sonucunda bu olgu yığılmalarına virüslerin neden olduğu, bu virüse Şiddetli akut solunum yolu sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), hastalığa ise COVID-19 adı verildiği açıklandı. COVID-19, resmi olarak tanınmasından bu yana geçen bir yıllık sürede kıta farkı gözetmeksizin 210 ülkede varlığını sürdürmüş, 1,7 milyondan fazla ölüme ve 79 milyondan fazla pozitif olguya neden olmuştur¹.

Enfekte alanlarla temas sonrası solunum veya mukozal yolla vücuda giren virüs, hafif enfeksiyondan hayatı tehdit eden ağır klinik bulgulara kadar geniş bir yelpazede klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Temel olarak solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan bu virüs, insanlarda fiziksel sağlığı tehdit etmesinin yanı sıra ruh sağlığı üzerinde de hem akut hem de uzun süreli etkilere sahiptir. Günümüzde salgınla birlikte normalleşme sürecine girmiş olsa da zaman içerisinde birçok mutasyon geçirerek hayatta kalan virüs, bireylerde korku, stres ve kaygı duyguları uyandırmaya devam etmektedir²⁻⁴.

Virüsün ortaya çıktıktan sonra tüm dünyaya hızla yayılması bulaşma oranının çok yüksek olduğunu göstermektedir. Üstelik çok sayıda mutasyon geçirerek ölümcüllüğü artırması da göz önünde bulundurularak 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından COVID-19 pandemisi olarak ilan edilmiştir⁵.

Virüs pandemiye başlattığı zamandan Aralık 2022'ye kadar, yani yaklaşık 3 yıllık bir sürede dünyada 655 milyondan fazla kişiye bulaşarak 6,6 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuş ve uluslararası düzeyde bir halk sağlığı sorunu yaratmıştır. Hızla bulaşan ve hastalık yaparak ölüme neden olan virüsün sık sık mutasyona uğraması, henüz kanıtlanmış kesin bir tedavisinin olmaması, bireylerin aşılama konusunda yeterli duyarlılığı göstermemesi, bireylerin sosyal alanlarda kişisel koruyucu kullanmaması gibi nedenlerle COVID-19 olgu ve ölüm sayılarının arttığı gözlemlenmiştir. Bu hastalık için en büyük

risk gruplarını 65 yaş üstü bireyler, komorbid hastalığı olanlar, sağlık çalışanları, gebeler ve çocuklar oluşturmaktadır^{1,2,6-8}.

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin ortaya çıktığı andan itibaren bir yıllık süreçte enfektivite ve fatalitesinin meta-analiz yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi ve önlemeye yönelik halk sağlığı yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın Amacı

COVID-19 pandemisinin ortaya çıkışından itibaren bir yıllık süreçte enfektivite ve fatalitesini, COVID-19'un prevalansını ve fatalitesini özetlemek ve enfekte olgulardaki fatalite oranını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Protokolü ve Kayıt

Çalışmamız araştırma protokolü olarak, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları için kullanılan raporlama maddelerini içeren kanıta dayalı maddelerden oluşan PRISMA adımları ile oluşturuldu ve International Prospective Systematic Review Registry veri tabanında (ID: CRD 42021255449) raporlandı.

Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamızda zaman sınırlaması yapılarak olguların ilk ortaya çıkış tarihinden itibaren 1 yıllık süreç içerisindeki çalışmalar dahil edildi. Çalışmada retrospektif tanımlayıcı ve kohort çalışmalar değerlendirildi. Ayrıca enfektivite ve fataliteyi değerlendirmek için gözlemsel çalışmalar dahil edildi. Makale dili İngilizce ve Türkçe olarak belirlendi. Çalışmaya 1 Aralık 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki yayınlar dahil edildi. Diğer yandan, belirtilen diller dışında yapılan çalışmalar, spesifik veri belirtmeyen makaleler, görüş içeren makale ve mektuplar ile eksik verili olgu bildiren çalışmalar çalışma dışı bırakıldı.

Veri Kaynakları ve Araştırma Stratejisi

Veri tabanı olarak PubMed, Medline, Cochrane Library, Science Direct, YÖK Tez, Ulakbim, Ministry of Health, Who Global Index kullanıldı. Aramada anahtar kelimelerin yapılandırılmasında MeSH (Medical Subjects Headings) içeriğinden yararlanıldı. Veri tabanlarında; "Covid-19 ve enfektivite", "Covid-19 ve fatalite", "Yeni tip koronavirüs ve enfektivite", "Yeni tip koronavirüs ve fatalite", "SARS-Cov-2 ve enfektivite", "SARS-Cov-2 ve fatalite", "Coronavirus ve enfektivite", "Coronavirus ve fatalite" yapıları her iki dilde tarandı.

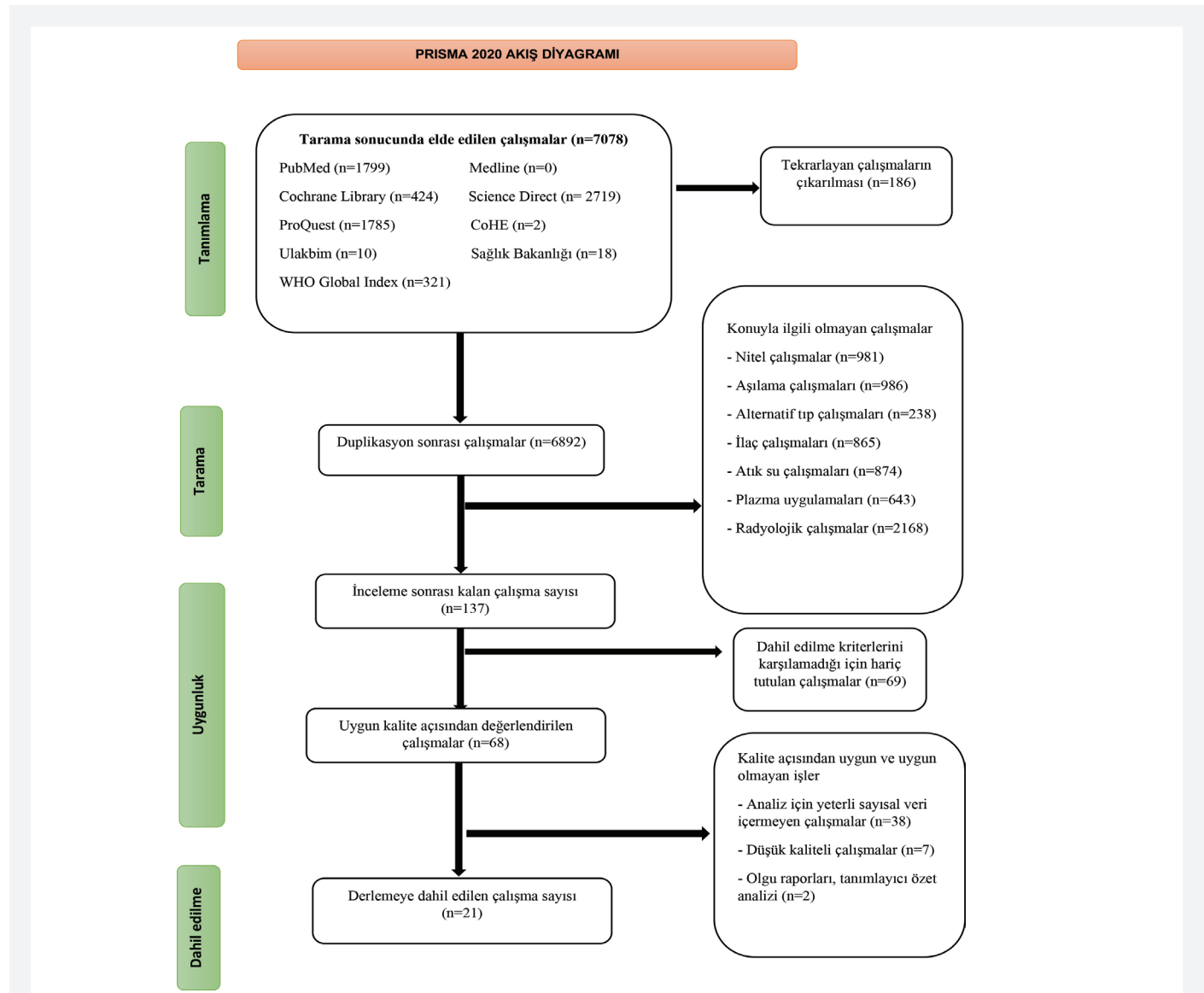
Çalışma Seçimi

İlk taramada öncelikle çalışmaların başlığı ve özeti tarandı. Değerlendirmeye alınacak makalelerin tam metinleri, belirlenen kriterler (dahil etme ve hariç tutma) dikkate alınarak incelendi (PRISMA akış diyagramı) (Şekil 1). Aynı çalışmalardan sadece bir çalışma dahil edildi. Sayısal verisi olmayan çalışmalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veri Toplama Süreci

Araştırmacılar tarafından oluşturulan bir kodlama formu geliştirildi. Bu form üç ana başlık içermektedir. Bunlar çalışmanın kimliği (incelenen çalışmanın türü, çalışmanın yapıldığı ülke, yayın yılı ve tarihi, yazar(lar) ve çalışmanın örneklem büyüklüğü), çalışmanın özellikleri (klinik özellikler

(örneğin; yüksek ateş, öksürük), ölüm sayısı, eşlik eden hastalıklar) ve çalışma verileri (etki büyüklüğü, Sd, Q, N, P, T2, I2 ve Z.) olup iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak dolduruldu. Daha sonra iki kodlayıcı çapraz kontroller yapmak üzere bir araya getirildi. Mükerrer makalelerden veya mükerrer bilgilerden kaçınmak ve kodlama sırasında hataları önlemek için sayısal veriler en az iki kez gözden geçirildi. Bu şekilde kodlama güvenilirliği sağlandı ve Cohen's Kappa istatistiksel yöntemi kullanılarak kodlayıcılar arası uyum güvenilirliği de hesaplandı. Cohen's Kappa istatistiği sonucu güvenilirlik olarak elde edildi ($\kappa=0,95$). Araştırmada kullanılmak üzere belirlenen çalışmaların kalitesini değerlendirmek için Jadad skoru ve Newcastle Ottawa Ölçütü kullanıldı. Yayın yanlılığı huni grafiğinin yanı sıra Fail-Safe N ve Begg ve Mazumdar'ın Kendall's Tau katsayısı kullanılarak değerlendirildi ($p>0,05$).



Şekil 1. PRISMA 2020 akış diyagramı

%95'lik güven aralığını (GA) hesaplamak için rastgele etkiler modeli kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma için kabul edilen çalışmaların birim uyumsuzluğu nedeniyle tüm veriler ilgili değişken için standart bir ölçüme dönüştürüldü ve ortak bir dil kullanıldı. Kategorik ve sürekli değişkenlerin dağılımlarını tanımlamak için sırasıyla yüzdelere ve ortalama±standart sapmalar (SS) hesaplandı. Analize dahil edilen tüm olgulara ilişkin bilgiler dahil edilmediği için ağırlıklı ortalamalar ve SS'ler üzerinde çalışıldı. Tanımlayıcı veriler lisanslı Statistical Package for the Social Sciences statistics 24 kullanılarak hesaplandı. Verilerin kodlama tablolarını oluşturmak için Microsoft Office Excel programı kullanıldı. İstatistiksel analiz için meta-analiz çalışmalarında kullanılan Comprehensive Meta-Analysis (CMA) lisanslı versiyon (CMA versiyon 3) paket programından yararlanıldı. Havuzlanmış prevalanslar %95 güven aralığı (GA) (%95 GA) ile birlikte rastgele etkiler modeli kullanılarak her bir gruplanmış çalışma

değişkeni için ağırlıklandırılmış etki büyüklükleri kullanılarak özetlenmeye çalışıldı. Ağırlıklandırma, sistematik çalışmaların ve meta-analiz çalışmalarının örneklem büyüklükleri dikkate alınarak yapıldı.

Q istatistikleri, I² indeksi, p değeri, Tau ve Fail-Safe N testlerini içeren Cochran heterojenlik ölçümleri hesaplandı ve raporlandı. Demografik değişkenler (yaş ve cinsiyet), klinik bulgular ve komorbidite ile ilgili verilerin moderatör analizleri yapıldı.

BULGULAR

Değerlendirilen Çalışmaların Seçimi

Arama stratejisi kullanılarak yapılan literatür taramasında toplam 7.078 çalışma bulundu. Dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak toplam 21 makale çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaların araştırma tasarımına bakıldığında 13'ünün tanımlayıcı analiz, 8'inin ise kohort yapısında olduğu görüldü. Dahil edilen çalışmaların özellikleri ve metodolojik kalite puanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Analize dahil edilen çalışmaların özellikleri ve metodolojik kalite puanları						
İlk yazar	Yayınlanma tarihi (gün/ay)	Veri kaynağı ülke	Araştırma dizaynı	Çalışmanın boyutu (n)	Jadad skor (0-5)	Newcastle Ottawa Ölçütü (0-9)
Du ve ark. ¹³	01/06	Çin	Tanımlayıcı çalışma	85	2	-
Chen ve ark. ¹¹	21/02	Çin	Tanımlayıcı çalışma	99	2	-
Zhou ve ark. ²⁹	28/03	Çin	Kohort çalışması	191	-	7
Wang ve ark. ²¹	17/03	Çin	Tanımlayıcı çalışma	138	3	-
Onder ve ark. ²⁰	23/03	İtalya	Tanımlayıcı çalışma	355	2	-
Yang ve ark. ²⁵	01/07	Çin	Kohort çalışması	205	-	8
Hua ve ark. ¹⁸	20/02	Çin	Tanımlayıcı çalışma	44672	2	-
Wan ve ark. ²²	01/04	Çin	Tanımlayıcı çalışma	135	2	-
Huang ve ark. ¹⁷	15/02	Çin	Tanımlayıcı çalışma	41	3	-
Liu ve ark. ¹⁹	05/05	Çin	Tanımlayıcı çalışma	137	2	-
Guan ve ark. ¹⁶	28/02	Çin	Tanımlayıcı çalışma	1099	2	-
Chu ve ark. ¹²	06/04	Çin	Kohort çalışması	54	-	7
Feng ve ark. ¹⁴	01/06	Çin	Kohort çalışması	476	-	8
Gao ve ark. ¹⁵	10/04	Çin	Kohort çalışması	43	-	5
Xu ve ark. ²⁴	01/04	Çin	Kohort çalışması	50	-	5
Zhen ve ark. ²⁸	01/03	Çin	Kohort çalışması	161	-	5
Xu ve ark. ²³	19/02	Çin	Tanımlayıcı çalışma	62	2	-
Chen ve ark. ¹⁰	01/05	Çin	Tanımlayıcı çalışma	21	2	-
Zhang ve ark. ²⁷	01/07	Çin	Kohort çalışması	140	-	8
Chang ve ark. ⁹	01/03	Çin	Tanımlayıcı çalışma	13	2	-
Yang ve ark. ²⁶	01/04	Çin	Tanımlayıcı çalışma	52	2	-

Araştırmamızda COVID-19 enfeksiyonunun ortaya çıktığı Aralık 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında yayınlanan çalışmalar zaman sınırlaması ile ele alındı. Değerlendirilen çalışmaların çoğu Çin'de gerçekleştirilmiştir (%95,0). Bir tanesi İtalya'da gerçekleşmiştir. Orta ve yüksek metodolojik kalite değerlendirmesine sahip çalışmalar çalışmaya dahil edildi (Jadad >2, Newcastle Ottawa Ölçütü ≥5). Dahil edilen çalışmaların özellikleri, ilk yazarları ve metodolojik kalite skoru bulguları ayrıntılı olarak verildi. Araştırmaya dâhil edilen çalışmaların tanımlayıcı verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tanımlayıcı Verilere Ait Bulgular

Yirmi bir çalışmaya %51,9'u hedef olmak üzere toplam 48.229 kişi katılmıştır. Değerlendirilen çalışmalarda katılımın çoğunluğunu 65 yaş üstü bireyler oluşturmuştur (%90). En sık görülen klinik bulgular yüksek ateş (%88,0) ve öksürüktür (%64,5). Bunları diğer bulgular takip etmektedir. Komorbidite durumu değerlendirildiğinde, kronik hastalıklar arasında hipertansiyon ilk sırada yer alırken, bunu karaciğer hastalıkları (%3,8) ve diyabet (%3,2) izlemiştir (Tablo 2).

Demografik Değişkenlere Ait Bulgular

Değerlendirilen çalışmaların 20'sinde hastaların sadece yaş ortalaması verilmişti, yaş ortalaması diğer çalışmadaki yaş ortalaması gibi 52,4 yıl (%95 GA: 0,52-0,19) olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı açısından hastaların %51,9'u erkekti (%95 GA: 0,04-0,18) (Tablo 2).

Klinik Verilere Ait Bulgular

Klinik bulgu içermeyen 3 çalışma bulunmaktaydı. Klinik bulguları içeren çalışmalar kendi aralarında analiz edildi. En sık görülen bulgular ateş (%88,0, %95 GA: 0,43-0,16), öksürük (%64,5, %95 GA: 0,43-0,16) ve tükenmişlik (%40,0, %95 GA: 0,04-0,23) olarak bildirildi. Çalışmaya dahil edilen çalışmaların hepsi aynı klinik bulguları içermediğinden, ortak klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 3).

Komorbidite Bulguları

Üç çalışma veri eksikliği nedeniyle komorbidite değerlendirmesinden muaf tutuldu. Mevcut veriler kendi aralarında analiz edildi. En yaygın kronik hastalıkların hipertansiyon (%6,9, %95 GA: 0,03-0,14), kronik karaciğer hastalığı (%3,8, %95 GA: 0,02-0,19) ve diyabet (%3,2, %95 GA: 0,05-0,23) olduğu tespit edildi (Tablo 4). Serbestlik dereceleri dikkate alındığında, χ^2 kritik değerlerinden 0,05 güven düzeyinde yapılan değerlendirmelerde tablo çalışmanın heterojen olduğunu gösterdi; Q istatistiği ile karşılaştırıldığında I^2 indeksi de heterojenlik düzeyini ortaya koydu.

TARTIŞMA

Araştırmada örneklem büyüklüğü 13-44.672 olan 21 çalışma bulunmaktadır. Analize dahil edilen bu çalışmaların örneklem büyüklüğü değerlendirildiğinde %52,4'ünün 100 kişi ve üzeri ($n>100$) ile çalıştığı görüldü. Meta-analize dahil edilen bireysel çalışmaların örneklem büyüklüğünün büyük olmasının GA'yı

Tablo 2. Analize dahil edilen çalışmaların tanımlayıcı verilerine ilişkin bulgular

Değişken	Sıklık	Yüzde	Değişken	Sıklık	Yüzde
Çalışma dizaynı			Örneklem büyüklüğü		
Tanımlayıcı	13	61,9	$n<100$	10	47,6
Kohort	8	38,1	$100<n<1.000$	9	42,9
			$n>1.000$	2	9,5
Yaş			Cinsiyet		
$n\leq 65$	18	90,0	Erkek	25.062	51,9
$n>65$	2	10,0	Kadın	23.167	48,1
Klinik bulgular*			Komorbid hastalıklar*		
Ateş	18	88,0	Diğer hastalıklar	10	8,7
Öksürük	18	64,5	Hipertansiyon	15	6,9
Tükenmişlik	12	40,0	Kronik karaciğer hastalıkları	9	3,8
Anoreksia	4	25,3	Diyabet	18	3,2
Dispne	15	23,3	Kardiyovasküler hastalıklar	17	2,6
Miyalji	16	19,2	Kronik böbrek hastalıkları	8	1,3
Baş ağrısı	14	12,2	KOAH	16	1,2
İshal	17	7,5	Maligniteler	13	0,9
Kusma	10	4,6			

*Çalışmalara dahil edilen hastalarda belirlenen kriterlerin birbirinden farklı olduğu tespit edilmiş ve çalışmada ortak olarak kullanılan kriterler analiz edilmiştir.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

daralttığı bilgisi bulunmaktadır. Bu konu huni grafiğinde de incelenmiştir. Örneklem sayısı, meta-analiz çalışmalarının sonuçlarının genelleştirilmesi ve gelecekteki çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir. Araştırma konusunun dünya çapında pandemi yaratan COVID-19 olması ve çalışma için belirlenen sürenin (pandemi gününden itibaren 1 yıl içindeki çalışmalar) tedavi ve korunma yöntemlerine öncelik verdiğini söylemek mümkündür. Bu nedenle ilgili dönemde sınırlı sayıda çalışma olması normal kabul edilmektedir^{36,37}.

Araştırmacıların mevcut kayıt sistemlerini kullanarak tanımlayıcı ve kohort araştırma tekniklerini kullandıkları görülmüştür. Retrospektif bir çalışma olduğu için tüm veriler niceldir. Belirtilen tarihlerde nitel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm çalışmalar zaman sınırlaması nedeniyle 2021 yılında yayımlanmıştır. Bu nedenle

çalışmaların (20 çalışma) pandeminin ilk görüldüğü ülke olan Çin'de yapılmış olması, diğer ülkelerdeki olguların görülmesi ve kısıtlı sürede çalışmaların yapılması zaman alacağından araştırmamıza bölgesel kısıtlılıklar getirdiğini söyleyebiliriz⁹⁻²⁹.

Çalışmada bulaşmanın her iki cinsiyette de olduğu gözlenirken, enfeksiyon oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma kapsamındaki olguların büyük çoğunluğunun (%90,0) 65 yaş altında olması, aktif nüfusun yüksek bir bulaştırıcılık yayılımına sahip olduğunu gösterirken, çalışmalarda ölen hastaların çoğunun 60 yaş ve üzeri erkekler olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, ölüm nedenlerinin tüm yaşlar, cinsiyetler ve altta yatan komorbiditeler dikkate alınarak ayrıntılı bir şekilde incelenmesine ve kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 3. Çalışma deneklerinin klinik özellikleri

Değişken	Çalışma sayısı (n)	Ortalama/prevalans (%)	%95 GA ^a	n	SS	Q ^b	I ^{2c}	t ^{2d}	p
Ateş	18	88,0	0,43-0,16	3159	17	277,41	93,9	1,727	<0,001
Öksürük	18	64,5	0,43-0,16	3159	17	277,41	93,9	1,727	<0,001
Tükenmişlik	12	40,0	0,04-0,23	2333	11	242,955	95,472	2,341	<0,001
Anoreksiya	4	25,3	0,01-0,08	498	3	40,028	92,5	11,314	<0,001
Dispne	15	23,3	0,04-0,17	2893	14	232,47	93,9	1,907	<0,001
Miyalji	16	19,3	0,04-0,17	2814	15	263,49	94,3	2,080	<0,001
Baş ağrısı	14	12,2	0,04-0,18	2569	13	208,466	93,8	2,287	<0,001
İshal	17	7,5	0,04-0,13	3107	16	206,76	92,3	1,388	<0,001
Kusma	10	4,6	0,04-0,27	2224	9	238,118	96,2	2,540	<0,001

^a%95 GA=%95 güven aralığı.

^bHeterojenlik için Cochran'ın Q istatistiği.

^cHeterojenlik derecesi için I² endeksi.

^dTau-kare heterojenlik ölçüsü.

GA: Güven aralığı, SS: Standart sapma

Tablo 4. Çalışma deneklerinin komorbiditeleri

Değişken	Çalışma sayısı (n)	Ortalama/prevalans (%)	%95 GA ^a	n	SS	Q ^b	I ^{2c}	t ^{2d}	p
Diğer hastalıklar	10	8,72	0,05-0,27	2.363	9	243.890	96,3	2,196	<0,001
Hipertansiyon	15	6,9	0,03-0,14	47.606	14	612.203	97,7	2,117	<0,001
Kronik karaciğer hastalıkları	9	3,8	0,02-0,19	2.030	8	130.656	93,9	2,444	<0,001
Diyabet	18	3,2	0,05-0,23	48.112	17	875.243	98,1	2,668	<0,001
Kalp-damar hastalığı	17	2,6	0,05-0,22	48.091	16	862.062	98,1	2,676	<0,001
Kronik böbrek hastalıkları	8	1,3	0,04-0,23	2.396	7	182.104	96,2	1,795	<0,001
KOAH	16	1,2	0,03-0,16	47.736	15	811.771	98,2	2,527	<0,001
Maligniteler	13	0,9	0,08-0,36	47.685	12	855.631	98,6	2,698	<0,001

^a%95 GA= %95 güven aralığı.

^bHeterojenlik için Cochran'ın Q istatistiği.

^cHeterojenlik derecesi için I² endeksi.

^dTau-kare heterojenlik ölçüsü.

GA: Güven aralığı, SS: Standart sapma, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Meta-analiz çalışmalarında etki büyüklükleri değerlendirilirken yayın yanlılığını test etmek için birçok test kullanılmaktadır. Bu testlerden en çok kullanılanı huni grafiğidir. Huni grafiği subjektif bir değerlendirme olduğu için yayın yanlılığını değerlendirirken tek başına yeterli görülmemektedir. Çalışmada yayın yanlılığı değerlendirilirken diğer istatistikler de değerlendirilmiştir.

Hata ihtimali olmayan (fail-safe) N istatistikleri incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen 21 çalışmanın meta-analiz sonuçlarını geçersiz kılmak için toplam 1482 ters çalışmaya ihtiyaç vardır. 1.482 sayısı 21'den çok uzak ve büyük bir sayı olduğu için fail-safe N değerine dayanarak çalışmamızda yayın yanlılığı olmadığını söyleyebiliriz. Yayın yanlılığı Duval & Tweedie'nin kırpma doldurma ve Begg ve Mazlumdar istatistikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Kendall's Tau diyagramındaki değer 0,18396 olarak bulunmuştur ve bu değer 0,05'ten büyük olması çalışmamızda yayın yanlılığı olmadığını bir diğer göstergesidir. Meta-analiz çalışmasında tüm istatistiklerin güvenilir sonuçlar elde etmesi amaçlanmıştır. Meta-analiz çalışmalarında sonuçların güvenilir olmasının yanı sıra araştırmaya dahil edilecek yayın sayısının fazla olması, sadece istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara sahip çalışmaların analizden çıkarılmaması için yayın yanlılığı çalışmanın odak noktasını oluşturmaktadır³⁰.

Bu bağlamda sadece istenilen sonuçları içeren çalışmaların meta-analiz dışında bırakılması için araştırma süresinin kısıtlanarak belirlenen süre içerisinde dahil etme-dışlama kriterlerini karşılayan tüm çalışmalara ulaşmaya çalışılması da heterojenliği açıklamaktadır. Rastgele etkiler modeli uygulanarak çalışmaya dahil edilen çalışmaların analizinde etki büyüklüğü ($d=0,092$, $p=0,000$) ve Cohen'e (1998) göre meta-analize dahil edilen çalışmalar yüksek etki büyüklüğüne ve istatistiksel anlamlılığa sahip bulunmuştur.

Huni grafiğinde, ortalama etki büyüklüğünden uzaklaşan 2 çalışma gözlemlenmiştir^{20,26}. Farklılaşan iki çalışmadan ilkinin COVID-19 tanısı almış ve hayatını kaybetmiş hastalar üzerinde yapılmış olması dikkat çekicidir. Diğer çalışmada Yang ve ark.²⁶ 52 hastayı değerlendirmiştir. Tek merkezli bu çalışmada, değerlendirmeye dahil edilen 32 hastanın ölmüş olması ortalama etki büyüklüğünden uzaklaşmasını açıklamaktadır. Analize dahil edilen 7 çalışmada ise fatalite değerlendirilmemiş, enfektivite ve klinik seyir değerlendirilmiştir. Araştırmamanın zaman kısıtlılığı nedeniyle bu alanda daha fazla ve detaylı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastalığın ilk yılı tanı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önemliydi. Bu nedenle laboratuvar, görüntüleme, klinik bulgular, hastalığın evrimsel değişimine bağlı mutasyonlar ve yeni bir pandemi sürecinde dikkatle incelenmesi gereken kritik bilgileri içeren birçok çalışma takip edildi. Bu araştırma, pandeminin başlangıcından salgının ilk yılına kadar yayınlanan

COVID-19 tanılı olguların klinik verilerini ve eşlik eden hastalıklarını da içerecek şekilde enfektivite ve fataliteye ilişkin verileri özetleyerek yeni çalışmalara yol göstermesi amacıyla çalışılmıştır. Toplam 48.229 hastayı içeren 21 çalışma dahil edilmiştir. Analizlerde yüksek heterojeniteye sahip veriler elde edildiği için meta-regresyon verilerine de yer verilmiştir.

Analize dahil edilen çalışmaların yaş ortalamasının 52,4 olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak adlandırılabilir. İleri yaş grubundaki bireylerle ilgili çalışma sayısının yetersiz olduğu ve bu durumun analiz sonuçlarını etkileyebileceği söylenebilir. Erkeklerin (%51,9) en sık enfekte olan cinsiyet olduğunu bildiren diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu duruma yönelik yapılan çalışmalarda erkeklerin X kromozomu ve östrojen hormonunun koruyuculuğundan yoksun olduğu açıklanmıştır. Bu veri meta-analize dahil edilen çalışmalarla sınırlı olmayıp diğer çalışmalarla tutarlıdır³¹⁻³³.

Çalışmaların klinik bulgularına ait veriler değerlendirilmiş ve yüksek düzeyde anlamlılık tespit edilmiştir. Sık görülen klinik bulgular ve görülme sıklığı diğer çalışmalarla benzerlik gösterirken, en sık görülenler ateş, öksürük ve tükenmişliktir. Alt grup analizlerinde de anlamlı bulunmuştur³⁴.

Komorbidity verileri değerlendirildiğinde, bazı hastaların birden fazla kronik hastalığa sahip olduğu görülmüştür. En sık görülen komplikasyon hipertansiyon olmuştur. Bunu karaciğer hastalığı ve diyabet takip etmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalamasının düşük olmasının komorbidity durumunun analizini etkilediğini söyleyebiliriz. Araştırmamızın temel kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, komorbidity durumu çalışmada elde edilen bulgular arasındadır. Bu durumun daha detaylı değerlendirilebilmesi için araştırmamanın zaman sınırlaması geniş tutularak COVID-19 ile komorbidity arasındaki ilişkiyi inceleyen kanıt değeri yüksek çalışmalara yer verilmelidir³⁵.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen çalışma sayısı azdır. Çalışmaların çoğu Çin'de yapıldığından, diğer ülkelerdeki enfektivite ve fatalite farkı göz önüne alındığında, daha geniş bir coğrafyada yapılan çalışmalara dahil edilmeleri daha iyi olacaktır. İngilizce veya Türkçe yayınlanan çalışmalar arama kriterlerine dahil edilmiştir. Konu hakkında daha kapsamlı bilgi edinmek için dil ve zaman sınırının genişletilmesi önemlidir.

SONUÇ

COVID-19 hastalığının ortaya çıkışının ilk yılında enfektivite ve fatalitesinde büyük bir artış görülmektedir. Bu hastalık tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Enfektivite ve fatalite cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerin kadınlardan daha fazla

maruz kaldığı görülmüştür. İleri yaşlarda daha ölümcül olduğu bilinen bu hastalığın çalışmanın yapıldığı dönemde orta yaşı etkilediği görülmüştür. Çalışmaların tamamı retrospektif olup metodolojik kalite açısından farklılık göstermektedir. COVID-19 olgularında en sık görülen klinik özelliklerin viral enfeksiyonların genel semptomları olan yüksek ateş ve öksürük olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 ile enfekte hastalarda kronik hastalıklarda önemli hale gelmiştir. Çalışmalarda en sık karşılaşılan kronik hastalıklar arasında hipertansiyon, kronik karaciğer hastalıkları ve diyabet yer almaktadır. Cinsiyetin, hastalığın klinik tablosunun ve komorbidite varlığının salgının enfektivitesi ve fatalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Çalışmaların çoğunun Çin'de yapıldığı ve diğer ülkelerdeki enfektivite ve fatalite oranlarındaki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda, daha geniş bir coğrafyada daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma canlılar üzerinde yapılan bir çalışma olmadığı için etik ihlal oluşturacak bir durum söz konusu olmadığından etik izin alınmamıştır. Ayrıca araştırmada kullanılan çalışmalar, tam metinlerine ulaşılabilen çalışmalardan seçilmiştir.

Hasta Onayı: Meta-analiz çalışmasıdır.

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

Yazarlık Katkıları

Dizayn: E.K., T.O., Veri Toplama veya İşleme: E.K., Analiz veya Yorumlama: E.K., T.O., Literatür Arama: E.K., Yazan: E.K., T.O.

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

- World Health Organization. Last Accessed Date: August, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020>
- Aşkın R, Bozkurt Y, Zeybek Z. Covid-19 Pandemisi: Psikolojik etkileri ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2020;19(Özel Sayı):304-18.
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. Asian J Psychiatr. 2020;52:102066.
- Kang I, Gunasekera RS, Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS. Does COVID-19 Spread Through Droplets Alone? Front Public Health. 2020;8:163.
- Ministry of Health of the republic of Turkey. Last Accessed Date: April 29, 2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
- Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med. 2020;8:47.
- Worldometers. Covid-19 Coronavirus Pandemic. Last Accessed Date: 11 December 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-5.
- Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1092-3.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130:2620-9.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507-13.
- Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J, et al. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. J Med Virol. 2020;92: 807-13.
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1372-9.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1380-8.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020;92:791-6.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.
- Hua W, Xiaofeng L, Zhenqiang B, Jun R, Ban W, Liming L. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41:145-151. Available from: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1184694>
- Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 2020;133:1025-31.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323:1775-6.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061-9.
- Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol. 2020;92:797-806.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ. 2020;368:606.
- Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. J Infect. 2020;80:394-400.
- Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020;21:904-13.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8:475-81.

27. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730-41.
28. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:3404-10.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
30. Dinçer S. Eğitim Bilimlerinde Uygulamalı Meta-Analiz Araştırma - İnceleme Pegem Akademi Yayıncılık, 2014. Available from: <https://pegem.net/urun/Egitim-Bilimlerinde-Uygulamali-Meta-Analiz/60764>
31. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11:29.
32. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
33. Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri G, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *J Clin Virol*. 2020;127:104378.
34. Karaca B. Clinical Findings of COVID-19 in the Adult Group. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2020;1(Suppl):85-90.
35. Teker GA, Emecen AN, Girgin S, Şimşek Keskin H, Şiyve N, Sezgin E, ve ark. Türkiye'de Bir Üniversite Hastanesinde COVID-19 Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri. *Klinik Dergisi*. 2021;34:61-8.
36. Prisma (N.D.). Retrieved January 23, 2023. Available from: <https://www.prisma-statement.org/>
37. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs--a practical guide. *Aust Fam Physician*. 2006;35:635-8.



Televizyon İzleme Süresi ve Gıda Reklamlarının Okul Öncesi Çocukların Beslenme Durumuna Etkisi

The Effects of Time of Watching Television and Food Advertisements on Nutritional Status of Preschool Children

İD Utku Begüm ÖZTÜRKLER ÇAKIR¹, İD Sedef DURAN¹, İD Seher CAN¹, İD Erkan Melih ŞAHİN²

¹Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Uzun süreli televizyon izlemek çocukların beslenmesini etkiler ve gıda reklamlarını izleyen çocuklarda bu gıdalara yönelim etkisi hızlı bir şekilde görülmektedir. Bu çalışmanın amacı 3-4 yaş ve 5 yaş grubu çocukların beslenme durumları ve televizyon izleme sürelerini belirlemek, gıda reklamlarının çocukların beslenme durumuna etkisini incelemek ve bu etkinin çocukların besin alımını nasıl etkilediğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Edirne Şehir Merkezi'nde bir anaokulunda okuyan 3-4 ve 5 yaşındaki çocukların beslenme durumunu ve televizyon izleme süresini belirlemek için gönüllü olan 215 yetişkin ebeveyn ile gerçekleştirildi. Çocukların sosyo-demografik özellikleri, antropometrik ölçümler, gıda tüketimi sıklığı ve gıda tüketimi kayıtları, beslenme ve televizyon izleme alışkanlıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çocukların %49,8'inin günde ortalama 2-3 saat televizyon izledikleri ve %36,7'sinin haftada 1-2 kez gıda reklamlarında gördükleri yiyecekleri talep ettikleri saptanmıştır. Televizyonda yer alan gıda reklamlarının çocukların ilgisini çekmesi ile çocukların reklamlarda gördükleri asitli içecekler, meyve suyu, cips, çikolata, gofret, tatlılar, bisküviler ve krakerler gibi yiyecekleri isteme sıklıkları arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Gıda reklamlarına dikkat eden çocuklarda dikkat etmeyenlere göre günlük enerji alımı, besin örüntüsündeki karbonhidrat yüzdesi ve günlük şeker tüketimi daha yüksek bulunmuştur. Televizyon izleme süresi arttıkça çikolata, gofret, soda ve meyve suyu tüketiminin arttığı tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak, televizyon izleme zamanı ve televizyonda gıda reklamları çocukların gıda seçimleri ve dolayısıyla beslenme durumları üzerinde etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, beslenme, gıda reklamı

ABSTRACT

Aim: Watching television for a long time affects the nutrition of children, and the effect of orientation on these foods is quickly seen in children watching food advertisements. The aim of this study was to determine the nutritional status and television viewing time of children aged 3-4 and 5 years, to examine the effect of food advertisements on the nutritional status of children, and to determine how this effect impacted the nutrient intake of children.

Materials and Methods: The study was conducted with 215 adult parents who volunteered to collect information about children in order to determine the nutritional status and television watching time of 3-4 and 5-year-old children studying in a kindergarten in Edirne city center and to evaluate these situations. Children's socio-demographic characteristics, anthropometric measurements, food consumption frequency and food consumption records, nutrition and television watching habits were evaluated.

Results: It was found that 49.8% of children watched television for 2-3 hours a day on average, and 36.7% demanded the food they saw in food advertisements 1-2 times a week. A positive and significant relationship was determined between the fact that the food advertisements on the television attracted the attention of children and the frequency of the children wanting the food they saw in the advertisements, like acidic beverages, fruit juice, chips, chocolate, wafers, sweets, biscuits and crackers ($p<0.05$). Daily energy intake, the percentage of carbohydrates in the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sedef DURAN, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 536 733 75 75 **E-posta:** sedefduran@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3279-8099

Geliş tarihi/Received: 05.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.10.2023



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

food pattern, and daily sugar consumption were found to be higher in children who paid attention to food advertisements compared to those who did not ($p<0.05$). It was determined that the consumption of chocolate, wafer, soda and fruit juice increased as the television viewing time increased ($p<0.05$).

Conclusion: As a result, television viewing time and food advertisements on television can be effective on children's food choices and thus their nutritional status.

Keywords: Child, nutrition, food advertisement

GİRİŞ

Televizyon izlemenin çocuklar üzerindeki etkisi temel olarak iki faktöre bağlıdır. Bunlar içerik ve izleme süresidir. İzleme süresi boyunca maruz kalma oranı da artmaktadır. Örneğin reklam mesajlarına daha renkli, eğlenceli ve özgün müzikler eşlik ettiğinde 1 yaş kadar küçük çocukların bile dikkatini çekmekte başarılı olmaktadır. Bu durum televizyonun etkisine en açık ve duyarlı olan grupta yaratılan bir gerçektir. Çocukların 2-2,5 yaş arasında düzenli olarak televizyon izlemeye başladıkları düşünüldüğünde bunun oldukça büyük bir sorun olduğu açıktır¹.

Beslenme, canlılar için gerekli olan besin öğelerini içeren besinlerin yeterli ve dengeli alınması ve doğru kullanılması olarak tanımlanmaktadır². Çocukların fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal gelişimlerinin hızlandığı, çocuğa temel alışkanlıkların kazandırıldığı, karakter ve kişilik özelliklerinin şekillenmeye başladığı dönem 0-6 yaş aralığını kapsayan okul öncesi dönemdir³. Okul öncesi dönem, çocukların hızla büyüdüğü ve daha aktif hale geldiği bir dönem olmasının yanı sıra, çocukların besinleri öğrendiği ve besin tercihlerini belirlediği önemli bir dönemdir⁴. İleriki yaşlardaki beslenme alışkanlıklarının temelleri bu dönemde atılmaktadır. Bu nedenle okul öncesi dönemdeki çocukların yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenmeyi öğrenmeleri ve bunu alışkanlık haline getirmeleri gerekmektedir. Bu yaşlarda çocuk çevresindekileri taklit etmeye başladığı için çocuğun ailesi ve sosyal çevresi çok önemlidir. Okul öncesi dönem, çocuğun besleyici gıdalara ve düzenli fiziksel aktivitelere ağırlık vermesi, sağlıklı bir yemek düzeni ve sağlıklı bir yaşam alışkanlığı edinmesi için en uygun dönemdir⁵.

Çocukların beslenme alışkanlıklarının gelişmesinde en etkili ortam aile ortamıdır. Çocuklar ilk olarak aile bireylerini taklit ederek öğrenirler. Aile ile birlikte yenen yemeklerin içeriği ve ortamı çocuğun yeme alışkanlıklarının şekillenmesinde çok iyi bir örnektir⁶.

Çocukların dengeli ve sağlıklı beslenmesindeki amaç, çocuğun istenilendüzeyde gelişebilmesidir. Diyeti oluşturan gıdalar temel besin gruplarından belirli oranlarda bulunmalıdır. Örneğin, gıda çeşitliliği olmadığında, yağ ve karbonhidrat ağırlıklı bir diyetle çocuğun sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Yüksek kalorili gıdaların aşırı tüketimi de aşırı beslenmeye ve sonuç olarak obeziteye neden olmaktadır. Çocuğun yüksek kalorili gıdaları tüketmesi veya aşırı yemek yemesi yeterli ve dengeli

beslendiği anlamına gelmez. Bu nedenle çocukların günlük beslenmesinde besin gruplarının çeşitli ve yeterli oranlarda bulunması gerekir⁷.

En yaygın kullanılan ve en etkin kitle iletişim aracı olan televizyon, tüm toplumu olduğu gibi çocukları da etkilemektedir⁸. Radyo ve Televizyon Üst Kurulu (RTÜK)-2018 verilerine göre Türkiye'de günlük televizyon izleme süresi ortalama 3 saat 34 dakikadır⁹. Okul öncesi çocuklar televizyonun en hassas hedef kitlesidir. Yapılan araştırmalarda okul öncesi çocukların günlük ortalama televizyon izleme süreleri 2,5 ile 3,5 saat arasında değişmektedir¹⁰. Pedagogik açıdan bakıldığında okul öncesi çocukların birçok ihtiyacı vardır ve onlar için özel olarak hazırlanan televizyon programları da bu ihtiyaçlardan biridir. Yapılan araştırmalara göre çocukların beslenmesi medyadan etkilenmekte ve medya beslenme ile ilgili sağlık sorunlarına neden olabilmektedir¹¹. Reklamların etkisi her çocuk üzerinde aynı değildir. Çocuğun yaşı, cinsiyeti, sosyal çevresi, aile ortamı, ailenin eğitim düzeyi, reklamın ulaştırıldığı koşullar, reklamı yapılan ürünün türü ve benzeri birçok faktör reklamın etkisini değiştirmektedir¹².

Televizyon, çocukların beslenme alışkanlıklarını önemli ölçüde etkilemektedir. Çocukların televizyon karşısında geçirdikleri süre arttıkça hazır gıda tüketimi de artmaktadır. Aynı zamanda televizyon izleyerek geçirilen süre arttıkça çocuklar hareketsiz bir yaşam sürmektedir. Sonuç olarak uzun süre televizyon izleyen çocuklarda obezite daha sık görülmektedir. Televizyon, aileler tarafından özellikle küçük çocukları beslemenin bir yolu olarak da kullanılabilmektedir⁸.

Wartella¹³, televizyon reklamlarının 2-11 yaş arası çocukların gıda seçimleri, gıda satın alma talepleri ve kısa süreli gıda tüketimleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca aynı raporda medyanın 2-5 yaş arası çocukların yiyecek ve içeceklerle yönelik davranışlarını ve beslenme rutinlerini etkilediği tespit edilmiştir.

Okul öncesi çocuklara yönelik mesajları içeren gıda reklamları televizyonda yaygın olarak yayınlanmaktadır. Bu mesajlar aracılığıyla çocuklar bu reklamlarda yer alan gıda ürünlerini talep etmeye yönlendirilmektedir. Bunların sonucunda çocukların sağlıklı beslenme davranışlarının yerini çeşitli katkı maddeleri eklenmiş tek tip beslenme ya da benzer bir beslenme şekline bırakmaktadır. Televizyondaki gıda reklamlarının etkisiyle çocuklar daha önce sevmedikleri halde reklamda gördükleri

gıdaları tüketmeye başlayabilmektedir. Televizyon reklamları şeker açısından zengin, protein açısından fakir ve birçok katkı maddesi eklenmiş gıda ürünlerine dikkat çektiğinde, çocukların bunları istemesine ve tüketmesine yol açmaktadır⁸.

Televizyon izlemesüresi arttıkça günlük enerji harcaması azalmış, bunun yanında televizyon karşısında atıştırma şeklindeki beslenme tarzı artmıştır. Televizyondaki gıda reklamları yüksek kalorili gıdaları daha cazip hale getirmekte ve bu gıdaları yeme isteğini artırmaktadır. Televizyon izleme süresine paralel olarak gelişen bu davranışlar, toplumda obezite görülme sıklığını artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır¹⁴. Bu çalışmada, Edirne il merkezindeki bir anaokulunda öğrenim gören 3-5 yaş grubu çocukların beslenme durumları ve televizyon izleme sürelerinin belirlenmesi ve televizyonda yer alan gıda reklamlarının çocukların beslenme durumlarına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çocuklar için özel bir televizyon programını izleyen 2-5 yaş arası çocukların; bu program dahilinde gıda reklamlarına maruz kalmalarının daha fazla yeme davranışı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Araştırmaya göre, genellikle erken çocukluk döneminde gıda reklamlarını izlemek ve bunlardan etkilenmek, kilo alımını teşvik eden yeme davranışlarına yol açmaktadır¹⁵.

Çocukların gıda reklamlarının etkisiyle ana öğünlerini atladıkları ve atıştırma gıda tüketimlerini artırdıkları gözlemlenmiştir. Gıda reklamlarını izleyen çocuklarda bu gıdalara yönelimin etkisi daha fazla görülmektedir¹⁶.

Çocukların beslenme alışkanlıkları üzerinde önemli bir etkiye sahip olan televizyon ve medyanın olumsuz etkileri konusunda önce ebeveynler, ardından da çocuğun yakın çevresi yeterince bilgilendirilmelidir. Okul öncesi dönemde çocuklara verilen beslenme eğitiminin etkisi ilerleyen yaşlarda da birey üzerinde devam etmekte, hatta bu etki toplumsal düzeye kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle bu dönemde edinilen yanlış beslenme davranışları toplumsal sağlık düzeyini önemli ölçüde etkilemektedir¹¹.

Bu halk sağlığı sorununun ciddiyeti göz önüne alındığında, halkı, özellikle de küçük çocukların ebeveynlerini bu konuda bilgilendirmek ve altta yatan faktörler hakkında daha fazla bilgi edinmek önemlidir. Bu çalışmanın amacı, 3-4 ve 5 yaşlarındaki çocukların beslenme durumlarını ve televizyon izleme sürelerini belirlemek, gıda reklamlarının çocukların beslenme durumları üzerindeki etkisini incelemek ve bu etkinin çocukların besin alımını nasıl etkilediğini tespit etmektir. Gıda reklamlarından etkilenen okul öncesi çocukların beslenme durumlarını araştıran benzer çalışmalar olmakla birlikte, çalışmamızın diğer çalışmalara göre daha kapsamlı olduğu ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 2018/387, tarih: 19.11.2018). Bu araştırma Ekim 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Edirne il merkezinde bulunan Ayşekadın Anaokulu'nda eğitim gören 3, 4-5 yaş grubu çocuklar hakkında bilgi edinmek amacıyla ebeveynleri olan 250 kişiden gönüllü 215 yetişkin ile kesitsel ve tanımlayıcı olarak yürütülmüştür.

Örneklem büyüklüğü, araştırmanın yapılacağı anaokulundaki toplam öğrenci sayısı esas alınarak, herhangi bir hesaplama gerek duyulmadan tam sayım yöntemi ile belirlenmiştir. Araştırmanın verileri, çocukların ve ailelerinin sosyo-demografik özellikleri, çocukların antropometrik ölçümleri, beslenme alışkanlıkları, televizyon izleme alışkanlıkları ve çocukların reklamlara olan ilgilerini içeren bir anket, 48 saatlik besin tüketim kaydı, besin tüketim sıklığı kaydı ile elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen çocukların iki gün boyunca tükettikleri tüm besinlerin miktarları sorgulanmıştır. Elde edilen veriler BEBİS programına girilmiştir. Çalışmaya dahil edilen çocuklara son bir ay içerisinde hangi besinleri ne sıklıkla tükettikleri sorgulanmıştır. Katılımcıya tüketim sıklığı için 6 seçenek sunuldu. Bu seçeneklerden birini seçen katılımcıya o gıdadan tek seferde ne kadar tükettiği soruldu. "Televizyondaki gıda reklamları çocuğunuzun ilgisini çekiyor mu ve çocuğunuz gıda reklamlarında gördüğü gıdaları sizden talep ediyor mu?" sorularına verilen cevaplar reklamlara olan ilgiyi ölçmek için kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences 25 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin yanı sıra nitel verilerin gruplar arası farklılıkları için ki-kare testi, normal dağılmayan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çocukların %54'ünün kız, %46'sının erkek olduğu belirlenmiştir. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin kızlarda 15,86±2,84 kg/m², erkeklerde ise 16,29±2,49 kg/m² olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Çocukların %41,9'u günde dört öğün beslenmektedir. Kız çocukların %38,8'i üç öğün, erkek çocukların %47,5'i dört öğün yemek yemektedir. Çocukların %80,5'i her gün düzenli olarak kahvaltı yapmaktadır. %67,0'si bazen öğün atlamaktadır. Öğün

atlayanların %40,1'i ara öğünleri, %37,9'u ise öğle yemeğini atlamaktadır. %54,2'si öğün atlama nedeni olarak iştahsızlığı göstermiştir. %42,8'inin günlük su tüketimi 501-1000 mL olarak belirlenmiştir.

Çocukların %49,3'ünün evinde bir televizyon, %41,3'ünün evinde ise iki televizyon bulunmaktadır. %49,8'i günde ortalama 2-3 saat televizyon izlemektedir. Televizyon reklamları ilgisini çeken çocukların %48,4'ü haftada 1-2 kez gıda reklamlarında gördükleri gıdaları talep etmektedir. Evdeki televizyon sayısı ile çocukların gıda reklamlarında gördükleri gıdaları talep etme sıklığı ve televizyon reklamlarının çocuğun ilgisini çekip çekmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$) ($p<0,05$).

Televizyondaki gıda reklamları dikkatini çeken çocukların ambalajlı ürünleri daha sık tükettikleri ve aralarında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Çocukların %50,7'si hiç gazlı içecek tüketmemektedir. %42,8'i haftada 1-2 kez asitli içecek tüketmektedir. Soda tüketim sıklığı ile televizyondaki gıda reklamlarının çocuğun dikkatini çekme şekli arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$) ($p<0,05$). Evdeki televizyon sayısı ile gıda reklamlarının çocuğun ilgisini çekmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,035$). Çocuğun yaşadığı evdeki televizyon sayısı, gıda reklamlarında gördüğü gıdaları isteme sıklığı ve günlük ortalama televizyon izleme süresi ile gıda reklamlarının çocuğun ilgisini çekip çekmemesi arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,099$).

Televizyon reklamları dikkatini çeken çocukların %87,7'si süt, %45,2'si kola, %74,2'si meyve suyu, %7,7'si diğer gazlı içecekleri tüketmektedir. Çocukların %62,8'i kola, %92,6'sı ise diğer gazlı içecekleri tüketmemektedir. Televizyon reklamlarını fark etmeyen çocukların %16,7'si süt, %83,3'ü kola, %45'i meyve suyu ve %93,3'ü diğer gazlı içecekleri tüketmemektedir. Yapılan istatistiksel analizde kola ve meyve suyu tüketimi ile televizyondaki gıda reklamlarının çocuğun dikkatini çekmesi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$) ($p<0,05$). Süt ve diğer gazlı içeceklerin tüketimi ile televizyondaki gıda reklamlarının çocuğun dikkatini çekmesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çocukların %36,7'si cips, %72,6'sı çikolata-gofret, %23,3'ü şekerleme, %65,1'i bisküvi-kraker tüketmektedir. Televizyon reklamları ilgisini çeken çocukların

%43,9'u cips, %80,6'sı çikolata-gofret, %27,1'i şekerleme, %69,7'si bisküvi-kraker tüketmektedir. Çocukların %76,7'si şekerleme, %63,3'ü ise cips tüketmemektedir. Televizyon reklamlarını fark etmeyen çocukların %81,7'si cips, %48,3'ü çikolatalı gofret, %86,7'si şekerleme, %46,7'si bisküvi-kraker tüketmemektedir. Yapılan istatistiksel analizde cips, çikolata, gofret, şekerleme, bisküvi-kraker tüketimi ile çocuğun televizyondaki gıda reklamlarına olan ilgisi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kız ve erkek çocuklar arasında abur cubur tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,0371$). Televizyon reklamlarından etkilenen çocukların etkilenmeyenlere göre haftada 3-4 kez ve her gün anlamlı düzeyde daha fazla abur cubur tükettiği bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 2'de televizyondaki gıda reklamlarının çocuğun dikkatini çekmesi ile çocukların günlük ortalama enerji, sakkaroz ve lif alımları ile günlük diyetlerindeki protein, karbonhidrat ve yağ yüzdeleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Günlük enerji alımı ve besin örüntüleri, televizyondaki gıda reklamlarının çocukların dikkatini çekmesi ile ilişkilendirilmiştir. Gıda reklamlarına dikkatini veren çocukların günlük enerji alımı daha yüksek bulunmuştur. Televizyondaki gıda reklamları dikkatini çeken çocukların (1. grup) günlük ortalama enerji alımları $1743,50 \pm 215,92$ kalori iken, televizyondaki gıda reklamlarını fark etmeyen çocukların (2. grup) günlük enerji alımları $1648,38 \pm 195,59$ kalori olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Gıda reklamlarından etkilenen çocukların günlük protein yüzdeleri daha düşük bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0,002$). Gruplar yağ alım yüzdesi açısından karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,231$). Gıda reklamlarından etkilenen çocukların günlük karbonhidrat yüzdeleri daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0,033$). Gıda reklamlarından etkilenen çocukların günlük sükröz alımları daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,003$). Birinci gruptaki çocukların günlük lif alım ortalaması $15,73 \pm 3,54$ g, ikinci gruptaki çocukların günlük lif alım ortalaması $15,63 \pm 3,33$ g, tüm çocukların ortalaması ise $15,70 \pm 3,48$ gramdır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,623$). Günlük ortalama enerji alımı, yağ yüzdesi, sükröz ve lif alımının önerilen miktarların üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. Çocukların cinsiyete göre antropometrik ölçüm ortalamaları ve 3-5 yaşa göre 50. persentil aralığı

Antropometrik ölçümler	Kız			Erkek		
	Ortalama	Standart sapma	50. yüzdelerik dilim	Ortalama	Standart sapma	50. yüzdelerik dilim
Yükseklik (cm)	112,58	6,90	99-112,2	114,15	7,08	100-112,9
Vücut ağırlığı (kg)	20,06	3,86	15-19,1	21,21	4,17	15,3-19,4
VKI (kg/m²)	15,86	2,84		16,29	2,49	

VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Çocuğun ilgisini çeken televizyon gıda reklamları ile günlük enerji ve bazı besin öğeleri alımları arasındaki ilişki

Günlük ortalama	Çocuğun televizyondaki gıda reklamlarına ilgisi				
	Dikkat	Dikkat yok	Toplam referans değerleri	TÜBER	p değerleri
	n (155) $\bar{x} \pm SS$	n (60) $\bar{x} \pm SS$	n (215) $\bar{x} \pm SS$		
Enerji alımı (kcal)	1743,50 $\pm$ 215,92	1648,38 $\pm$ 195,59	1716,96 $\pm$ 214,31	1200	0,001*
Protein yüzdesi (%)	15,89 $\pm$ 2,06	16,87 $\pm$ 1,92	16,16 $\pm$ 2,07	5-20	0,002*
Yağ yüzdesi (%)	37,81 $\pm$ 4,05	38,53 $\pm$ 4,70	38,01 $\pm$ 4,24	20-35	0,231
Karbonhidrat yüzdesi (%)	46,24 $\pm$ 4,88	44,48 $\pm$ 5,41	45,75 $\pm$ 5,08	45-60	0,033*
Sükroz alımı (gr)	38,07 $\pm$ 15,5	30,97 $\pm$ 12,44	36,09 $\pm$ 15,03	<25	0,003*
Lif alımı (gr)	15,73 $\pm$ 3,54	15,63 $\pm$ 3,33	15,70 $\pm$ 3,48	14	0,623

SS: Standart sapma, TÜBER: Türkiye Beslenme Rehberi

TARTIŞMA

Çocukların beslenme durumu, beslenme sıklığı, öğün atlama ve tek yönlü beslenme alışkanlıkları sağlık durumları üzerinde etkilidir¹⁷. Tuna ve ark.¹⁸ yaptıkları çalışmada obez çocukların %79,1'inin en az 3 ana öğün, %20,9'unun ise 2 ana öğün yemek yediğini tespit etmiştir.

Tokuç ve ark.¹⁹ öğrencilerin %53,4'ünün günde 2 saat veya daha fazla televizyon izlediğini bildirmiştir. Bu çalışmadaki çocukların %49,3'ünün evinde bir televizyon, %37,7'sinin evinde ise iki televizyon bulunmaktadır. RTÜK-2018 verilerinde Türkiye'de günde ortalama 3 saat 34 dakika televizyon izlendiği tespit edilmiştir⁹. Diğer araştırmalara benzer şekilde, bu araştırmadaki çocukların %49,8'i günde ortalama 2-3 saat televizyon izlemektedir.

Medya, okul öncesi çocukların gıda seçimini etkileyen faktörler arasındadır. Araştırmalar, televizyondaki gıda reklamlarının 2-11 yaş arası çocukların gıda seçimleri ve gıda talepleri üzerinde güçlü etkileri olduğunu ortaya koymuştur¹³. Bir başka çalışmada çocukların %52,5'inin reklamlarda gördükleri ürünlere bazen sahip olmak istedikleri, %35'inin reklamlarda gördükleri ürünü istedikleri, %12,4'ünün ise istemedikleri tespit edilmiştir²⁰.

Okul öncesi çocukların beslenme alışkanlıkları medyadan, özellikle de televizyon reklamlarından etkilenmektedir. Yapılan bir araştırmada, çocukların %33,55'inin reklamlarda gördükleri yiyecekleri ebeveynlerine sordukları, %15,31'inin ise sormadıkları tespit edilmiştir²¹.

Araştırmaya katılan çocukların %36,7'si gıda reklamlarında gördükleri gıdaları haftada 1-2 kez, %32,1'i ayda 1-2 kez, %8,4'ü ise her gün talep etmektedir.

Gıda reklamları çocukların gıda seçimlerini ve taleplerini etkilemektedir. Günlü ve Derin²⁰ reklamları izledikten sonra öğrencilerin %48,5'inin çikolata, cips, kek ve şekerleme, %58,7'sinin kolalı içecek ve %19'unun meyve suyu satın

aldığını belirlemiştir. Türkiye genelinde yapılan bir araştırmaya göre çocukların %11,5'inin her gün şeker içeren kolalı içecekler, %3,6'sınındiyet kolalı içecekler, %25,4'ünün ise şeker, şekerleme, bar, gofret ve çikolata tükettiği tespit edilmiştir²². Bu çalışmada çocukların %45,1'inin haftada 1-2 kez, %28,8'inin haftada 3-4 kez, %25,2'sinin ise her gün cips-çikolata-bisküvi gibi paketli ürünleri tükettiği belirlenmiştir.

Çocukları hedef alan gıda reklamlarının ve ailelerin sosyoekonomik durumunun çocukların abur cubur tüketimini etkilediği, ebeveynlerin ve kendilerinin abur cubur tüketimini azaltma konusunda bilinçli olmaları gerektiği düşünülmektedir.

Televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen süre boyunca atıştırma şeklinde yemek yemek çocuklarda kilo alımına neden olmaktadır. Francis ve ark.²³ televizyon izleyicilerinin VKİ artışında televizyonun önemli bir etkisi olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada, televizyondaki gıda reklamlarından etkilenen çocukların günlük enerji alımları ve besin örentüleri ilişkilendirilmiştir. Gıda reklamlarına ilgi gösteren çocukların günlük enerji alımları daha yüksek bulunmuştur. Günlük enerji alımı Türkiye Beslenme Rehberi'ne (TÜBER) göre günlük alınması gereken enerji referans değerinin üzerinde bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada çocukların enerji, besin öğeleri ve lif alım miktarları ve bu miktarların TÜBER'de önerilen miktarlara göre yeterlilik düzeyi değerlendirilmiştir. Ortalama enerji alımının (1189,75 $\pm$ 213,82 kcal) yetersiz olduğu, protein (46,87 $\pm$ 8,74 g) ve karbonhidrat (131,51 $\pm$ 28,97 g) alımlarının ise yeterli olduğu bulunmuştur²¹.

ABD ve İngiltere'de 2 ile 5 yaş arası çocuklarla yapılan çalışmalarda çocukların yaklaşık dörtte birinin fazla kilolu veya obez olduğu tespit edilmiş ve bu durum medya ile ilişkilendirilmiştir²⁴.

Diğer çalışmalardan farklı olarak, medya ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada yaş, televizyondaki gıda reklamlarına gösterilen ilgi ile ilişkili bulunmuştur. Televizyon reklamlarının dikkatini çektiği çocukların yaşı daha yüksek

bulunmuştur. Yaş ilerledikçe reklamların çocukların dikkatini daha fazla çekmesinin nedeninin çocuğun zihinsel ve algılama becerilerinin gelişimindeki artışla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın tek merkezde yapılmış olması, çalışma grubu sayısının az olması ve anket verilerinin veli beyanlarına dayanması çalışmanın sınırlılıklarıdır.

SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, anne eğitim düzeyi arttıkça çocukların televizyon izleme sürelerinin azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Televizyondaki gıda reklamlarından etkilenen çocukların daha fazla paketli ürün ve daha fazla sağlıksız atıştırmalık tükettikleri tespit edilmiştir ($p<0,05$). Televizyon izleme süresi arttıkça çocukların bazı sağlıksız gıdaları tüketimi artmıştır ($p<0,05$). Televizyon izleme süresi ile çocukların gıda reklamlarına olan ilgisi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çocukların gıda reklamlarında gördükleri gıdaları talep etme sıklığı ile televizyon reklamlarının çocuğun dikkatini çekme durumu arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Evdeki televizyon sayısının artmasıyla birlikte televizyon reklamlarının çocukların ilgisini çekme oranının da arttığı tespit edilmiştir. Gıda reklamlarından etkilenen çocukların günlük enerji alımları ve sakkaroz tüketimleri daha yüksek, günlük besin örüntülerindeki yağ ve karbonhidrat yüzdeleri daha yüksek, protein yüzdeleri ise daha düşük bulunmuştur. Enerji alımı, protein ve karbonhidrat yüzdeleri ile dikkatlerini çeken gıda reklamları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Yaş ve kilonun televizyondaki gıda reklamlarının dikkatini çekmesi ile ilişkili olduğu, televizyon reklamları dikkatini çeken çocukların yaş ve kilosunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çocukların cinsiyetine göre abur cubur tüketiminde bir fark bulunmamıştır. Televizyon izleme süresinin ve gıda reklamlarının çocukların gıda seçimleri ve dolayısıyla beslenme durumları üzerinde etkili olabileceğini ve bunun çocuğun sağlıklı gelişimi için önemli olduğunu söyleyebiliriz. Koruyucu sağlık hizmetleri açısından, birinci basamakta verilen sağlık hizmetlerinde bu durumun göz önünde bulundurulması, ebeveynlere bu konuda eğitim ve bilgi verilmesi önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no: TUTF-BAEK 2018/387, tarih: 19.11.2018).

Hasta Onayı: Kesitsel çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: U.B.Ö.Ç., S.D., Konsept: U.B.Ö.Ç., S.D., S.C., E.M.Ş., Dizayn: U.B.Ö.Ç., S.D., S.C., E.M.Ş., Veri Toplama veya İşleme: U.B.Ö.Ç., S.D., Analiz veya Yorumlama: U.B.Ö.Ç., S.D., Literatür Arama: U.B.Ö.Ç., S.D., S.C., Yazan: U.B.Ö.Ç., S.D., S.C., E.M.Ş.

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. Meb ve RTÜK. İlköğretim Medya Okuryazarlığı Dersi Öğretim Programı ve Kılavuzu. Ankara, 2006.
2. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası (3. ed). Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayın San. Tic. Ltd. Şti., 2011:2-7.
3. Mungan Ay S. İstanbul İlinde 10-13 Yaşındaki Çocuklarda Gelişim ve Bedensel Kontrolün Araştırılması, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans tezi. 2002; İstanbul.
4. Kwan I, Sekhri A, O'Connell A, Dougherty M. Maternal and Child Nutrition Programme. Nice, 2007. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph11/evidence/review-8-supplementary-review-6-months-5-years-pdf-369897805>
5. Wardlaw G. Contemporary Nutrition Issues and Insights (5th ed). Boston: McGraw Hill Higher Education, 2003.
6. Köksal G, Gökmen H. Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi (1ed). Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayın San. Tic. Ltd. Şti., 2000:124-6.
7. Akyıldız N. Çocuk Beslenmesi.I (1ed). İstanbul: Ya-Pa Yayınları, 2000.
8. Büyükbaykal G. Televizyonun çocuklar üzerindeki etkileri. İstanbul Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi. 2007:31-44.
9. RTÜK. Televizyon İzleme Eğilimleri Araştırması. Ankara: RTÜK Yayını, 2018:25.
10. Koçak Ö, Göktaş Y. Televizyon ve çizgi film: Okul öncesi çocukların ve ebeveynlerinin izleme alışkanlıkları. 26th International Conference on Educational Sciences, 20-23 Nisan 2017, Antalya, 2017.
11. Koyuncu Şahin M, Esen Çoban A, Güney Karaman N. Early Childhood Teachers' Perspectives About the Effect of Media on Children's Eating Habits and Nutritional Disorders. Elementary Education Online. 2018;17:125-42.
12. Serpemen M. Cumhuriyet ve Çocuk: Çocuklara yönelik reklamlar ve çocuklarda tüketim alışkanlıkları. Ankara: Ankara Üniversitesi Çocuk Kültürü Araştırma ve Uygulama Merkezi Yayınları, 1999.
13. Wartella EA. Medya, beslenme ve çocukluk obezitesi. Bildiriler Kitabı. 2013:243.
14. Gönç N. Obezitenin endokrin sonuçları. Katkı Pediatri Dergisi. 2000;21:513-7.
15. Emond JA, Lansigan RK, Ramanujam A, Gilbert-Diamond D. Randomized exposure to food advertisements and eating in the absence of hunger among preschoolers. Pediatrics. 2016;138:23-61.
16. Norman J, Kelly B, McMahon AT, Boyland E, Baur LA, Chapman K, et al. Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children's dietary intake: a within-subject, randomised, crossover, counter-balanced trial. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15:37.
17. Şanlıer N, Güler A. İlköğretim ikinci kademesinde eğitim gören öğrencilere verilen beslenme eğitiminin öğrencilerin beslenme bilgi düzeyi ve alışkanlıklarına etkisi. Bes Diy Derg. 2005;33:31-8.
18. Tuna C, Çıklar Z, Ünsal R, Dallar Y. The Evaluation of Risk Factors in Obese Children. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2003;12:169-75.

19. Tokuş B, Berberoğlu U, Ekuklu G. Reklam ve çocuklar: çocukların gıda markalarını tanıması, beslenme alışkanlıklarını ve gıda tercihlerini etkiliyor mu? TAF Prev Med Bull. 2009;8:459-64.
20. Günlü Z, Derin D. An Investigation Of The Effects Of Television Advertisements On Food Selection Of School Age Children. Journal of Selcuk Communication. 2012;7:62-77.
21. Soylu T. Kırıkkale'de Okul Öncesi Eğitim Kurumlarına Devam Eden Çocukların Şeker ve Şeker İçeren Besin Tüketimleri ile Obezite Durumlarının Belirlenmesi. Doğu Akdeniz Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2016; Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs.
22. Türkiye'de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBi) projesi araştırma raporu: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2011.
23. Francis LA, Lee Y, Birch LL. Parental weight status and girls' television viewing, snacking, and body mass indexes. Obes Res. 2003;11:143-51.
24. Sherburne Hawkins S, Law C. A review of risk factors for overweight in preschool children: a policy perspective. Int J Pediatr Obes. 2006;1:195-209.



Hiatal Herninin BT-Şiddet Skorlarına ve COVID-19 Hastalarının Sağkalımına Etkisi

Impact of Hiatal Hernia on CT-Severity Scores and Survival of COVID-19 Patients

✉ Burcu AKMAN, ✉ Ahmet Turan KAYA

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Amasya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hiatal herninin (HH) Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarının bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, BT-şiddet skorları (BT-ŞS), yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölüm oranları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Temmuz-Ekim 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran COVID-19 hastalarının tek merkezli retrospektif analiziydi. Bu hastaların 144'ünde HH vardı. Ayrıca kontrol grubu olarak HH'si olmayan 144 COVID-19 hastası rastgele seçildi. Dolayısıyla, toplam çalışma popülasyonu 18 yaş ve üstü 288 hastayı içermektedir. Toraks BT taramaları, bir radyolog tarafından HH varlığı açısından incelendi ve BT-ŞS'leri, görsel bir puanlama sistemi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: HH varlığı istatistiksel olarak ilk BT'nin COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi sınıflandırması ($p=0,002$) ve BT-ŞS'si ($p<0,001$) ile ilişkililiydi. Ayrıca HH, BT görüntülemesinde buzlu cam opasitesi, perikardiyal efüzyon, kaldırım taşı paterni, plevral, bronşiyal duvar kalınlaşması ve ters halo işareti ile istatistiksel olarak ilişkililiydi. Çok değişkenli analiz, HH'nin daha yüksek oranda YBÜ'ye yatış [odds oranı (OR): 2,47, $p=0,01$] ve mortalite (OR: 2,04, $p=0,02$) ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Sonuç: HH'nin varlığının, COVID-19 hastalarında pnömoninin ciddiyeti ve YBÜ'ye yatış ve mortalite artışı için önemli etkileri vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiatal herni, COVID-19, bilgisayarlı tomografi, pnömoni

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the impact of hiatal hernia (HH) on computed tomography (CT) findings, CT-severity scores (CT-SS), intensive care unit (ICU) admission, and mortality rates of patients with Coronavirus disease-2019 (COVID-19).

Materials and Methods: Our study was a single-center retrospective analysis of COVID-19 patients admitted to our hospital between July and October 2021. One hundred-forty four of these patients had HH. We also randomly selected 144 COVID-19 patients without HH as the control group. So, the total study population included 288 patients aged ≥ 18 years. Chest CT scans examined by the radiologist for the presence of HH and CT-SSs were calculated using a visual scoring system.

Results: The presence of HH was statistically associated with COVID-19 Reporting and Data System classification of initial CT ($p=0.002$) and CT-SS ($p<0.001$). Also, HH was statistically associated with ground-glass opacity, pericardial effusion, crazy paving pattern, pleural, bronchial wall thickening and reversed halo sign in CT imaging. Multivariate analysis showed that HH was associated with a higher rate of need for ICU admission [odds ratio (OR): 2.47, $p=0.01$] and mortality (OR: 2.04, $p=0.02$).

Conclusion: The presence of a HH has important implications for the severity of pneumonia and increased ICU admission and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: Hiatal hernia, COVID-19, computed tomography, pneumonia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burcu AKMAN, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Amasya, Türkiye

Tel.: +90 505 987 02 86 **E-posta:** burcuakman80@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1067-9008

Geliş tarihi/Received: 19.07.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.10.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Wuhan'da görülmüş ve hastalık tüm dünyaya hızla yayılmıştır¹. Gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örneklerinden alınan COVID-19 için standart tanı yöntemidir². Bununla birlikte, RT-PCR testi yüksek yanlış negatif sonuçlara sahiptir. Bilgisayarlı tomografi (BT), erken evre hastalığın teşhisinde ve pnömoninin takibinde önemli bir rol oynamaktadır³. Konsolidasyon ve bronkovasküler kalınlaşma ile birlikte olan veya olmayan bilateral, çoklu, genellikle periferik ve bazal lokalize buzlu cam opasiteleri (GGO'lar) COVID-19 pnömonisinin tipik göğüs BT bulgularıdır⁴.

Hiatal herni (HH), karın içi organların, en sık olarak da midenin, özofageal hiatus yoluyla toraksa doğru fıtıklaşmasıyla oluşur⁵. HH'lerin çoğunda semptom yoktur ve tesadüfen teşhis edilir⁶. Karın içi basıncın artması sonucunda mide ve diğer karın içi organlar mediastene doğru protrüde olabilir^{7,8}. Obezite ve yaşlılık HH'nin en önemli nedenleridir^{9,10}. HH'li hastaların çoğunda gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) kaynaklanan çeşitli non-spesifik semptomlar vardır. Nadiren, büyük HH'ler nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi atipik semptomlara ve göğüs boşluğuna protrüde olan organların kalp ve pulmoner venleri sıkışması nedeniyle pulmoner ödem ve kalp yetmezliği gibi nadir komplikasyonlara neden olabilir¹¹. Literatürde büyük bir HH'nin bası sonucu akut kalp yetmezliği ataklarına ve akut anjinaya neden olabileceğini gösteren olgu raporları mevcuttur¹²⁻¹⁴. BT genellikle HH tanısı koymak için rutin olarak kullanılmaz, ancak HH'nin yeri ve tipi hakkında yararlı ek bilgiler sağlayabilir^{15,16}. Genellikle farklı bir endikasyon için BT taraması yapılırken rastlantısal olarak teşhis edilir¹⁷. HH'li hastalarda GÖRH ve özofajit sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Klinik çalışmalarda, HH ve eşlik eden reflü özofajit, en sık astım¹⁸ ve larenjit¹⁹ olmak üzere solunum semptomları ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde, COVID-19 hastaları için risk faktörü olarak komorbiditeler, özellikle diyabet, hipertansiyon (HT), solunum ve kardiyovasküler sistem hastalıkları hakkında birçok çalışma bulunmaktadır²⁰. Ancak, COVID-19 hastalarında gastrointestinal komorbidite olarak HH'nin etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Jiang ve ark.²¹, hastanede yatan COVID-19 hastalarında laringofaringeal reflü hastalığı (LFRH) prevalansını araştırmışlardır. LFRH'nin hastanede yatan COVID-19 hastalarında yaygın olduğunu ve ciddi hastalık ve kötü prognoz riskini bağımsız olarak artırdığını bildirmişlerdir²¹.

Çalışmamızda, COVID-19 hastalarının kontrastsız göğüs BT'sinde HH'leri tesadüfen tespit ettik ve hastalar HH olan ve olmayan gruplar olarak kategorize edildi. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarında HH ile BT bulguları, BT ciddiyet skorları,

yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve mortalite oranları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uygun olarak yürütülmüş ve Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 148, tarih: 4 Kasım 2021). Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için bilgilendirilmiş onam gerekli görülmemiştir.

Çalışma Popülasyonu ve Verilerin Toplanması

Çalışmamız, Temmuz ve Ekim 2021 tarihleri arasında Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi ve COVID-19 polikliniğine başvuran toplam 288 hastanın tek merkezli retrospektif analizidir. Sadece laboratuvarca onaylanmış RT-PCR testleri pozitif olan hastaları dahil ettik. Tüm hastalara hastanemizin radyoloji bölümünde en az bir göğüs BT taraması yapıldı. En az 3 negatif RT-PCR testi olan hastalar, pediatrik hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Demografik özellikler, komorbiditeler, laboratuvar bulguları, hastanede kalış süresi, YBÜ'de kalış süresi ve klinik sonuçlar ile mortalite oranlarını içeren veriler retrospektif analiz için elektronik tıbbi kayıtlardan toplandı.

Örneklem Büyüklüğü

G-power (en son versiyon 3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak çalışma örnekleme 280 hasta olarak belirlendi, her grupta en az 140 hasta olacak şekilde G-power programı kullanılarak etki büyüklüğü 0,39, $\alpha=0,05$ ve güç $(1-\beta)=0,90$ olarak hesaplandı. İki grup vardı: HH olan 144 hasta ve HH olmayan 144 hasta (kontrol). Kontrol grubu olarak HH olmayan 144 COVID-19 hastası rastgele seçildi.

Laboratuvar Prosedürleri

Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2 için RT-PCR, tüm hastaların orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde Dünya Sağlık Örgütü geçici kılavuzlarına göre yapıldı. RT-PCR testleri, ilk PCR testi negatif çıktığında yüksek klinik ve radyolojik COVID-19 şüphesi olan hastalarda tekrarlandı. Tam kan sayımı, serum biyokimya parametreleri, C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz ve laktat dehidrojenaz seviyesi gibi enflamatuvar belirteçler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve ferritin dahil olmak üzere hastanın kabulünde toraks BT'nin yapılmasından itibaren 1 gün içinde elde edilen laboratuvar testleri hastane kayıtlarından kaydedildi.

Bilgisayarlı Tomografi Protokolü

Çalışma hastalarının tüm kontrastsız göğüs BT taramaları, 128 kesitli GE Healthcare Revolution EVO BT (GE Medical

Systems; Milwaukee, WI) tarayıcıları kullanılarak sırtüstü pozisyonda gerçekleştirildi. Aşağıdaki çekim ve rekonstrüksiyon parametreleri kullanıldı: Tüp potansiyeli 120 kV; tüp akımı 100 ila 450 mA arasında değişiyordu; ışın aralığı 1,375; ışın kolimasyonu 64 mm×0,625 mm; gantri dönüşü 0,4 saniye; çekim yönü kraniyokaudal; rekonstrüksiyon çekirdeği standart; dilim kalınlığı ve kesit örtüşmesi 0,625 mm idi. Göğüs BT taramaları akciğer penceresi için 1500 WW ve 450 WL'de ve mediastinal pencere için 400 WW ve 40 WL'de değerlendirildi. Kontrastsız göğüs BT'si bir nefes tutma süresinde elde edildi. HH tanısı için multiplanar rekonstrüksiyon görüntüleri (aksiyal, koronal ve sagittal görüntüler) kullanıldı.

Görüntü Analizi

Göğüs BT görüntülemeye 15 yıldan fazla deneyime sahip bir radyolog, BT görüntülerini standart bir klinik resim arşivleme ve tanı sistemi iş istasyonunda klinik ve laboratuvar verilerine kör olarak retrospektif olarak analiz etti. Her bir pulmoner lobun tutulumunu görsel olarak hesaplamak için daha önce literatürde kullanılmış olan yarı kantitatif 25 puanlık BT-şiddet skorlama (BT-ŞS) sistemi kullanıldı²². Aşağıdaki gibi hesaplandı: 0 tutulum yok; %5 tutulum; %25 tutulum; %26-49 tutulum; %50-75 tutulum; ve >%75 tutulum. Toplam BT-ŞS daha sonra beş lobun 0 (hiç yok) ile 25 (maksimum) arasında değişen BT skorları toplanarak hesaplandı.

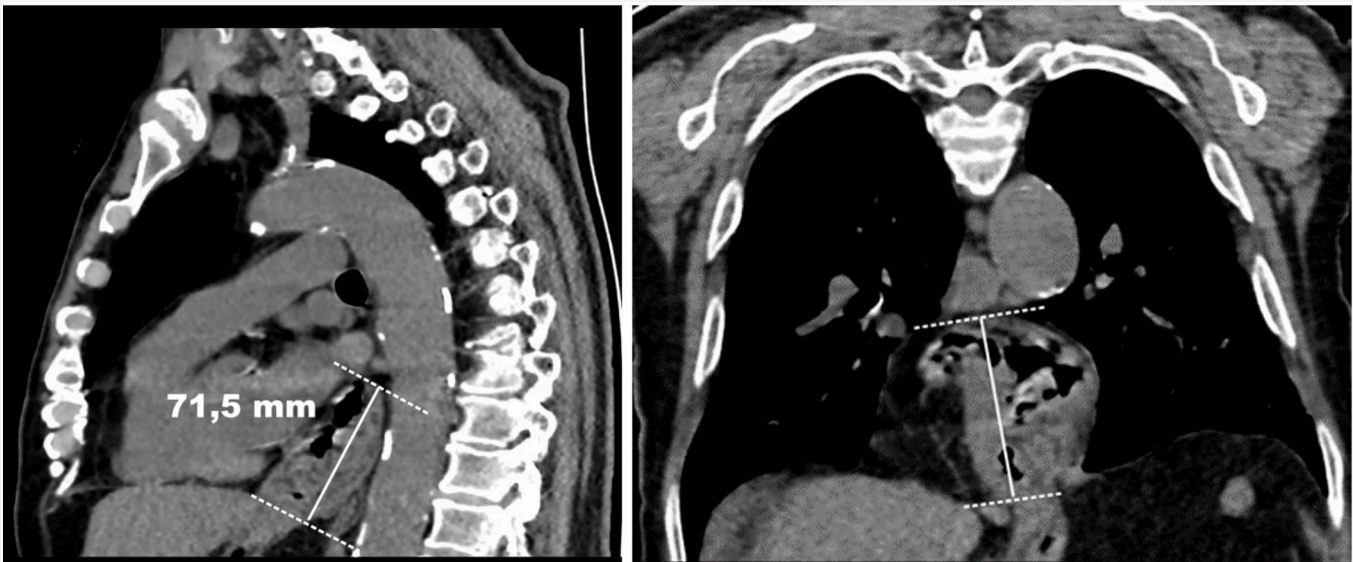
Göğüs BT'lerinin görüntüleme bulguları ve ilk BT'lerin COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CO-RADS) sınıflandırması analiz edildi. CO-RADS sınıflandırması ile COVID-19'lu hastaların toraks BT taramalarının değerlendirilmesi standardize edildi ve COVID-19 pnömonisi şüphesi için 1 (çok düşük) ile 5 (çok yüksek) arasında sınıflandırıldı²³.

BT taramaları ayrıca aksiyal, koronal görüntüler ve mediastinal pencere ayarlı sagittal görüntüler kullanılarak HH açısından değerlendirildi. Toraks BT'lerinde posterior mediasteninin alt kısımları 3D post-processing görüntüler kullanılarak HH varlığı açısından incelendi. HH'ler için BT bulgularını özofagusla bitişik yumuşak doku dolgunluğu, midenin rugal kıvrımlarının tanımı, özofageal hiatusun üstü, lobüle veya asimetrik enteral şekil veya bu bulguların karışımı olarak tanımladık. Gastroözofageal bileşkenin, özofageal hiatusundan yaklaşık 2 cm veya daha fazla yukarıya yer değiştirmesi durumunda HH mevcut olarak kabul edilmiştir^{24,25}.

İlk olarak, gastroözofageal bileşkenin diyafragma üzerinde ne kadar göç ettiğini belirlemek için sagittal planda özofageal hiatusun ön ve arka kısımlarından geçen bir çizgi çizildi. Daha sonra, hiatus çizgisinden gastroözofageal birleşime dikey bir çizgi çizildi ve mesafe ölçüldü (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics for Windows, sürüm 22.0 kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları, toplam BT skorları ve mortalite oranlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans oranları, yüzdeler ve ortalama veya medyan değerler olarak raporlandı. Kolmogorov-Smirnov kullanılarak değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. HH olan ve olmayan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve normal dağılıma sahip değişkenler için Student's t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin HH varlığına göre karşılaştırılması yerine ki-kare testi kullanıldı.



Şekil 1. Hiatal hernisi olan 75 yaşındaki bir erkek hastanın sagittal (a) ve koronal (b) bilgisayarlı tomografi taraması. Fıtığın uzunluğu (düz çizgi) özofagus hiatusu seviyesinden (kesikli çizgi) kontur değişikliğinin üst kısmına (kesikli çizgi) kadar ölçülmüştür

COVID-19 hastalarının YBÜ'ye kabulü ve ölümü için bağımsız risk değişkenlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon gerçekleştirildi. İstatistikler $p<0,05$ 'te anlamlı olarak belirlendi.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışma popülasyonu yaş ortalaması $65\pm13,9$ olan 288 hastadan oluşmaktaydı; 156'sı (%54,2) erkekti. HH grubunda 79 (%54,9) hasta erkekti ve yaş ortalaması $71\pm11,3$ yılı. HH istatistiksel olarak ileri yaş ile ilişkiliydi ($p<0,001$). HH ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca, cinsiyet ile mortalite arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,896$). Ancak, erkek cinsiyet ile yüksek YBÜ yatışı arasında istatistiksel bir ilişki vardı ($p=0,02$).

Çalışma popülasyonunda en sık görülen komorbiditeler HT (143/288; %49,7) ve diabetes mellitus (96/288; %33,3) idi. HH ile komorbiditeler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Ayrıca, HH'yi laboratuvar bulgularıyla ilişkilendirdiğimizde, HH ile CRP, ESR, artmış nötrofil, azalmış lenfosit yüzdesi gibi serum enflamatuvar belirteçleri ve Tablo 1'de gösterilen çoklu anormal laboratuvar bulguları arasında istatistiksel ilişkiler bulundu.

Hastaların hastanede kalış sürelerinin ortancası 13 gün, YBÜ'de kalış sürelerinin ortancası ise 10 gündü. HH ile YBÜ'de kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki varken ($p=0,015$), YBÜ dışında kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,221$) (Tablo 1).

Tüm 288 hastanın 29'u (%10,1) ayakta tedavi edildi. Tüm yatan hastaların 66/259'u (%25,48) YBÜ'de tedavi edildi. HH'li hastaların 48/66'sı (%72,7) YBÜ'de tedavi edildi. Toplam çalışma popülasyonunda 84/288 (%29,2) hasta, HH'li grupta ise 61/84 (%72,6) hasta öldü (Şekil 2).

Özellikle HH ile mortalite oranları ($p<0,001$) ve YBÜ'de tedavi ihtiyacı ($p<0,001$) arasında güçlü bir ilişki bulduk (Tablo 2).

Çok değişkenli analiz HH'nin daha yüksek oranda YBÜ'ye yatış [odds oranı (OR): 2,47, %95 güven aralığı (GA): 1,24-4,93, $p=0,01$] ve mortalite (OR: 2,04, %95 GA: 1,05-3,96, $p=0,02$) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Tablo 3, 4). Mortalite ile ileri yaş (OR: 1,07, %95 GA: 1,03-1,10, $p<0,001$), HH (OR: 2,04, %95 GA: 1,05-3,96, $p=0,02$) ve kronik kalp hastalığı (OR: 3,38, %95 GA: 1,15-9,97, $p=0,02$) arasında anlamlı bir ilişki olduğu Tablo 3'te gösterilmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerine Dair Bulgular

Toplam hastaların BT-ŞS ortancası 10 (0-25) idi. HH olan grupta ortanca BT-ŞS 12,5 iken, HH olmayan grupta ortanca BT-ŞS 8 idi. HH ile ilk BT görüntülemenin CO-RADS sınıflandırması

($p=0,002$) ve BT-ŞS ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Ayrıca HH, BT görüntülemesinde GGO'lar ($p=0,003$), perikardiyal efüzyon, kaldırım taşı görünümü, retiküler patern, lineer opasite, interlobüler septal kalınlaşma, plevral, bronşiyal duvar kalınlaşması ($p<0,001$) ve ters halo işareti ($p=0,002$) ile istatistiksel olarak ilişkiliydi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu retrospektif analizde, COVID-19 hastalarında BT-ŞS'de HH varlığı ile YBÜ'ye yatış ve mortalite oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamıza göre, HH varlığı COVID-19 hastalarında artmış mortalite ve YBÜ'ye yatış oranları ile ilişkiliydi. Ayrıca, sonuçlarımız HH'li COVID-19 hastalarının daha yüksek BT ciddiyet skorlarına ve ciddi pnömoni BT bulgularına sahip olduğunu göstermiştir.

Literatürde birçok solunum yolu hastalığının HH ve GÖRH ile ilişkisi bildirilmiştir. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında, Tossier ve ark.²⁶ HH varlığı ile solunumsal nedenlerden ölüm riskinde artış arasında bir ilişki bulmuşlardır. Ayrıca göğüs BT taramalarının koronal ve sagittal görüntülerinde HH'nin varlığını veya yokluğunu araştırmışlardır. Biz de COVID-19 hastalarının kontrastsız göğüs BT görüntülemelerinde tesadüfen ortaya çıkan HH tanımladık. Reflü özofajit nedeniyle hastaneye yatışın çok sayıda üst solunum yolu ve akciğer hastalığı nedeniyle hastaneye yatışla ilişkisi bildirilmiştir. En yaygın ilişki sinüzit, larenjit, farenjit, kronik bronşit, bronşektazi, astım, pnömoni ve pulmoner fibrozis ile görülmüştür²⁷. HH reflü özofajit ile ilişkili olduğundan, çeşitli çalışmalarda solunum rahatsızlıkları ile ilişkili olduğu de bildirilmiştir^{28,29}, ancak neden ve sonuç açısından bazı kısıtlamaları vardır.

Reflü hastalığı nedeniyle hastaneye yatıştan sonra solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatış riskinin yüksek olması, solunum yolu hastalıklarında reflünün nedensel etkisini desteklemektedir. HH ile ilişkili bu solunum semptomları, vagal aracılı nörojenik refleksi ve hava yolu kasılmasına neden olan özofagustaki asidin mikroaspirasyonu nedeniyle hava yoluna asit reflüsü sonucu ortaya çıkabilir³⁰. Ayrıca Ruhl ve ark.³¹, HH ve reflü özofajit nedeniyle hastaneye yatışın birçok solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığını bildirmişlerdir. Bu nedenle tedaviye dirençli veya etiyojisi belirlenemeyen solunum yolu hastalığı olan hastalar HH ve reflü özofajit açısından değerlendirilmeli ve gerekli tedavi planları uygulanmalıdır. Ayrıca çalışmamızda HH BT görüntülemesinde GGO'lar, perikardiyal efüzyon, kaldırım taşı görünümü, retiküler patern, lineer opasite, interlobüler septal kalınlaşma, plevral ve bronşiyal duvar kalınlaşması ve ters halo işareti gibi çoklu anormal BT bulguları ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, HH'li COVID-19 hastalarında pulmoner bulguların ve prognoz daha kötü olabileceği ve bu

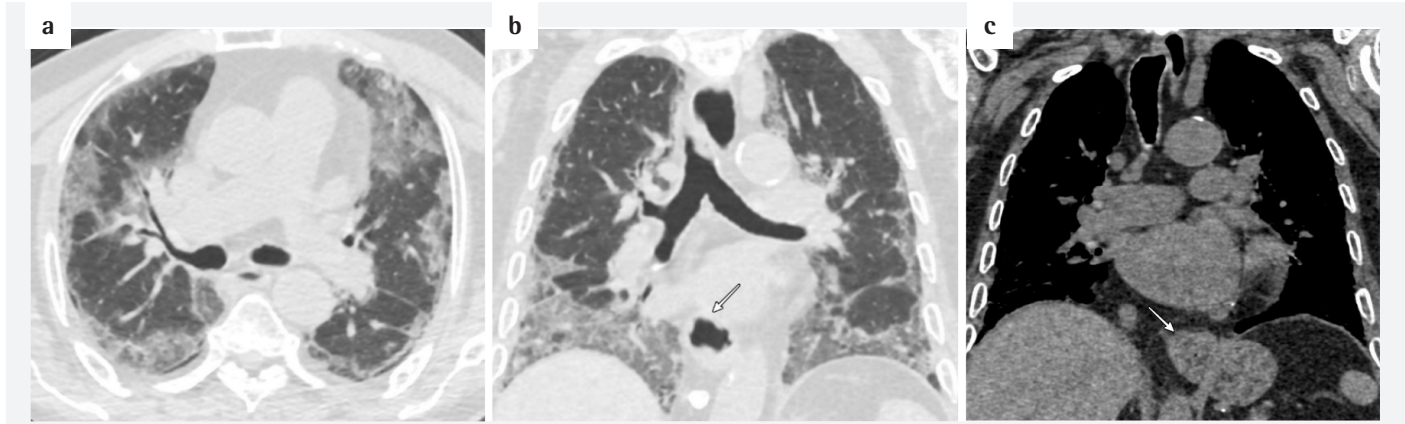
Tablo 1. Hiatal herni varlığına göre yaş, BT ciddiyet skoru, laboratuvar bulguları ve hastanede veya YBÜ'de kalış süresinin karşılaştırılması

	Hiatal hernia	n	Ortalama	Standart sapma	Ortalama için %95 güven aralığı		Minimum	Maksimum	p değeri
					Alt sınır	Üst sınır			
Yaş ^a	Y	144	58,86	13,60	56,62	61,10	24	93	<0,001
	V	144	71,23	11,37	69,36	73,10	39	94	
	T	288	65,05	13,96	63,43	66,66	24	94	
BT-şiddet skoru	Y	144	8,38	7,02	7,23	9,54	0	25	<0,001
	V	144	12,75	8,17	11,40	14,09	0	25	
	T	288	10,56	7,91	9,65	11,48	0	25	
Nötrofil yüzdesi (40,1-67) ^a	Y	144	69,78	13,58	67,55	72,02	8,13	97,2	0,025
	V	144	73,31	12,94	71,18	75,44	34,6	96,6	
	T	288	71,55	13,36	70	73,1	8,13	97,2	
Lemfosit yüzdesi (23,6-48) ^a	Y	144	20,68	10,16	19	22,35	0,13	68,5	0,036
	V	144	18,44	10,60	16,69	20,18	2,30	54,1	
	T	288	19,56	10,42	18,35	20,77	0,13	68,5	
LDH (135-225; U/L)	Y	140	307,65	149,99	282,58	332,71	121	1422	0,037
	V	144	343,93	162,94	317,09	370,77	140	1167	
	T	284	326,04	157,46	307,65	344,43	121	1422	
CRP (0-5; mg/L)	Y	144	54,09	64,18	43,51	64,66	0,1	347	0,05
	V	144	65,14	61,77	54,97	75,32	0,06	304,19	
	T	288	59,618	63,12	52,29	66,93	0,06	347	
Ferritin (22-322; ug/L)	Y	142	322,95	459,97	246,64	399,26	5,2	3500	0,933
	V	142	353,81	566,26	259,86	447,75	5,5	4892,5	
	T	284	338,38	515,1	278,2	398,556	5,2	4892,5	
ESR (0-30; mm/H)	Y	142	48,09	27,71	43,49	52,68	6	118	0,003
	V	142	57,746	28,06	53,091	62,4	11	139	
	T	284	52,91	28,25	49,61	56,2	6	139	
Fibrinojen (200-400; mg/dL)	Y	138	495,17	154,35	469,18	521,15	30,7	975	0,001
	V	142	541,67	138,05	518,77	564,57	222	901	
	T	280	518,75	147,9	501,35	536,15	30,7	975	
D-dimer (0-0,5; µg/mL)	Y	142	1,02	1,94	0,7	1,3483	0,02	15,2	<0,001
	V	141	2,04	5,28	1,16	2,92	0,15	46,6	
	T	283	1,53	4	1,06	2	0,02	46,6	
BUN (16,6-48,5; mg/dL)	Y	143	39,33	28,37	34,64	44,02	13	267	<0,001
	V	143	45,61	24,74	41,52	49,70	17	171	
	T	286	42,47	26,76	39,36	45,59	13	267	
Hastanede kalış süresi	Y	124	15,37	11,68	13,29	17,45	1	59	0,221
	V	134	15,53	8,921	14,01	17,05	2	42	
	T	258	15,45	10,32	14,19	16,72	1	59	
YBÜ'de kalış süresi	Y	18	19,00	12,40	12,83	25,17	0	53	0,015
	V	49	11,82	8,31	9,43	14,20	0	33	
	T	67	13,75	10,01	11,30	16,19	0	53	

^aIndependent samples test kullanıldı.

Mann-Whitney U test kullanıldı.

Y: Yok, V: Var, T: Total, BT: Bilgisayarlı tomografi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, LDH: Laktat dehidrojenaz, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu



Şekil 2. Seksen altı yaşında bir erkek hastada Koronavirüs hastalığı-2019 doğrulandı. İlk bilgisayarlı tomografi (BT)-şiddet skorları değeri 12 olarak hesaplanmıştır. Aksiyel (a) ve koronal (b) akciğer pencerelerinde interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma (kaldırım taşı görünümü) ve hiatal herni ile birlikte bilateral buzlu cam opasiteleri görülüyor. BT'nin koronal (c) mediastinal penceresinde midenin bir kısmının hiatustan göğüs içine doğru kaydığı görülüyor. Hasta 5 gün boyunca yoğun bakım ünitesinde tedavi gördükten sonra hayatını kaybetmiştir

Tablo 2. Hiatal herni varlığına göre demografik parametrelerin ve göğüs BT bulgularının karşılaştırılması

		Hiatal hernia		Toplam	p değeri*
		A n (%)	P n (%)		
Cinsiyet	Erkek	77 (%49,4)	79 (%50,6)	156	0,813
	Kadın	67 (%50,8)	65 (%49,2)	132	
Mortalite veya hayatta kalma	Yaşiyor	121 (%59,3)	83 (%40,7)	204	<0,001
	Eksitus	23 (%27,4)	61 (%72,6)	84	
YBÜ	YBÜ	18 (%27,3)	48 (%72,7)	66	<0,001
	Non-YBÜ	126 (%56,8)	96 (%43,2)	222	
GGO	Y	35 (68,6)	16 (31,4)	51	0,003
	V	109 (46)	128 (54)	237	
Konsolidasyon	Y	107 (53,8)	92 (46,2)	199	0,056
	V	37 (41,6)	52 (58,4)	89	
Kaldırım taşı görünümü	Y	103 (61,3)	65 (38,7)	168	<0,001
	V	41 (34,2)	79 (65,8)	120	
Retiküler patern	Y	64 (86,5)	10 (13,5)	74	<0,001
	V	80 (37,4)	134 (62,6)	214	
İntralobüler septal kalınlaşma	Y	91 (67,3)	55 (36,7)	146	<0,001
	V	53 (37,3)	89 (62,7)	142	
İnterlobüler septal kalınlaşma	Y	54 (83,1)	11 (16,9)	65	<0,001
	V	90 (40,4)	133 (59,6)	223	
Lineer opasiteler	Y	36 (78,3)	10 (21,7)	46	<0,001
	V	108 (44,6)	134 (55,4)	242	
Bitişik plevral kalınlaşma	Y	83 (64,3)	46 (35,7)	129	<0,001
	V	61 (38,4)	98 (61,6)	159	
Vasküler kalınlaşma	Y	39 (67,4)	15 (32,6)	54	<0,001
	V	105 (44,9)	129 (55,1)	234	
Bronşiyal duvar kalınlaşması	Y	58 (57,6)	28 (42,4)	86	<0,001
	V	86 (42,6)	116 (57,4)	202	

Tablo 2. Devamı

Bronşektazi	Y	95 (63,8)	54 (36,2)	149	<0,001
	V	49 (35,3)	90 (63,7)	139	
Ters halo	Y	111 (56,3)	86 (43,7)	197	0,002
	V	33 (36,3)	58 (63,7)	91	
Hale mevcut	Y	85 (52,8)	76 (47,2)	161	0,285
	V	59 (46,5)	68 (53,5)	127	
Tomurcuklanan ağaç görünümü	Y	139 (53,3)	119 (46,7)	205	0,002
	V	8 (24,2)	25 (75,8)	33	
Perikardiyal efüzyon	Y	136 (54,4)	114 (45,6)	250	<0,001
	V	8 (21,1)	30 (78,9)	38	
Plevral efüzyon	Y	130 (52,0)	120 (48,0)	250	0,082
	V	14 (36,8)	24 (63,2)	38	
Mediastinal lenf nodu genişlemesi	Y	123 (56,7)	94 (43,3)	217	<0,001
	V	21 (29,6)	50 (70,4)	71	

*Rapor karşılaştırmalarının tüm p değerleri ki-kare testiyle analiz edildi.

Raporların $\pm$ p değerleri lojistik regresyonla analiz edildi.

Y: Yok, V: Var, BT: Bilgisayarlı tomografi, GGO: Buzlu cam opasiteleri, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli mortalite analizi

Mortalite								
	Tek değişkenli				Çok değişkenli			
	p değeri	OR	%95 GA		p değeri	OR	%95 GA	
			Alt	Üst			Alt	Üst
Yaş	<0,001	0,921	0,898	0,945	<0,001	1,07	1,038	1,103
BT-şiddet skoru	0,004	0,954	0,923	0,985	0,29	1,022	0,982	1,064
CRP	0,014	0,995	0,991	0,999	0,169	1,003	0,999	1,008
Lenfosit sayısı	0,036	1,486	1,026	2,154	0,801	0,946	0,615	1,456
Hiatal herni	<0,001	0,259	0,148	0,451	0,035	2,041	1,051	3,963
Kronik kalp hastalığı	0,001	0,223	0,089	0,56	0,027	3,388	1,151	9,971
Hipertansiyon	<0,001	0,372	0,218	0,633	0,406	1,335	0,675	2,639
Serebrovasküler hastalık	0,02	0,296	0,106	0,824	0,102	2,74	0,818	9,183
Hiperlipidemi	0,017	0,509	0,292	0,888	0,458	1,313	0,639	2,695

Hosmer ve Lemeshow test=0,917.

GA: Güven aralığı, BT: Bilgisayarlı tomografi, CRP: C-reaktif protein, OR: Odds oranı

hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulması gerektiği görülmüştür.

HH'li hastalarda, kalbin ve pulmoner damarların göğüs boşluğuna protrüde olan organlar tarafından sıkıştırılması sonucu pulmoner ödem veya kalp yetmezliği gelişebilir¹¹. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, perikardiyal efüzyonu olan hastaların %78,9'unda (30/38; $p<0,001$) HH vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, hava yoluna asit reflüsünün etkisi solunum semptomlarını ve komplikasyonlarını artırabilir. Buna ek olarak, HH total akciğer kapasitesini ve vital kapasiteyi azaltarak gaz hapsine yol açarak restriktif akciğer hastalığı semptomlarına neden olmaktadır. Restriktif akciğer hastalığı, gastrik reflünün neden olduğu pulmoner fibrozis

nedeniyle HH'nin bir sonucu olarak da gelişebilir³². Mevcut çalışmada, pulmoner fibrozisli hastaların %75'inde (21/28; $p=0,005$) HH vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu nedenler, çalışmamızdaki HH'li hastaların yüksek YBÜ'ye yatış ve mortalite oranlarını açıklayabilir.

Literatüre göre, COVID-19 hastaları arasında en yaygın komorbiditeler HT ve diyabet, kardiyovasküler bozukluklar ve solunum sistemi hastalıklarıdır²⁰. Bununla birlikte, sindirim sistemi hastalıklarının COVID-19 hastalarının prognozu üzerindeki etkisi hakkında çok az çalışma vardır. Jiang ve ark.²¹, LFRH hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. LFRH'nin hastanede yatan COVID-19 hastalarında yaygın olduğunu ve ciddi veya kritik enfeksiyon

Tablo 4. Yoğun bakım ünitesine kabulün tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

YBÜ kabul	Tek değişkenli				Çok değişkenli			
	p değeri	OR	%95 GA		p değeri	OR	%95 GA	
			Alt	Üst			Alt	Üst
Yaş	<0,001	1,045	1,022	1,069	0,124	1,022	0,994	1,051
BT-şiddet skoru	0,002	1,057	1,021	1,095	0,253	1,025	0,983	1,068
CRP	0,028	1,005	1	1,009	0,269	1,003	0,998	1,008
Lenfosit sayısı	0,053	0,668	0,444	1,006	0,719	0,918	0,576	1,464
Cinsiyet	0,021	0,509	0,286	0,905	0,073	0,545	0,281	1,059
Hiatal herni	<0,001	3,5	1,915	6,398	0,01	2,478	1,245	4,931
Kronik kalp hastalığı	0,092	2,218	0,877	5,606	0,536	1,392	0,488	3,967
Hipertansiyon	0,005	2,281	1,288	4,038	0,218	1,55	0,772	3,112
Serebrovasküler hastalık	0,049	2,808	1,003	7,857	0,275	1,933	0,593	6,309
Hiperlipidemi	0,031	1,916	1,061	3,46	0,332	1,425	0,696	2,918

Hosmer ve Lemeshow test=0,233.

GA: Güven aralığı, BT: Bilgisayarlı tomografi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CRP: C-reaktif protein, OR: Odds oranı

riskiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. LFRH insidansı HH'li hastalarda daha yüksek olduğundan, çalışmamızda HH'li hastalarda mortalite ve YBÜ'ye yatış da anlamlı derecede yüksekti.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, COVID-19 hastalarında HH, BT-ŞS ve ölüm oranları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız HH ile yüksek BT-ŞS, YBÜ'ye kabul ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi. Çalışmamız sonuçlarıyla literatüre katkı sağladı ve COVID-19 hastalarında HH varlığının önemini vurguladı. COVID-19 hastalarının röntgenlerinde alt mediastende dolum defekti varsa HH düşünülmeli ve toraks BT çekilmelidir. Ayrıca COVID-19 hastalarının toraks BT'sini değerlendirirken koronal ve sagittal görüntülerin HH açısından incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca büyük HH ile birlikte kalp ve pulmoner venöz sistem basısının değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme yapılması önerilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Mevcut çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk sınırlılık çalışmamızın tek merkezli retrospektif bir analiz olmasıdır. Bu nedenle daha fazla doğrulama için örneklem büyüklüğünün yüksek olduğu çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç vardır. İkincisi, çalışmamız retrospektif olduğundan hastalar GÖRH açısından değerlendirilemedi. Üçüncü olarak hastaların ilk göğüs BT görüntülerini değerlendirdik. Takip BT'leri kullanmadığımız için geç dönem BT bulgularındaki değişiklikleri inceleyemiyoruz.

SONUÇ

HH varlığının COVID-19 hastalarında pnömoninin şiddeti ve YBÜ'ye yatış ve mortalite artışı üzerinde önemli etkileri

olduğunu bulduk. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının göğüs BT taramaları değerlendirilirken, hastanın prognozu ve tedavi planlaması için HH açısından da inceleme yapılmalıdır. HH varlığının COVID-19 hastalarında pnömoninin şiddeti ve YBÜ'ye yatış ve mortalite artışı üzerinde önemli etkileri olduğunu bulduk. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının göğüs BT taramaları değerlendirilirken, hastanın prognozu ve tedavi planlaması için HH açısından da inceleme yapılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uygun olarak yürütülmüş ve Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 148, tarih: 4 Kasım 2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.T.K., Dizayn: B.A., Veri Toplama veya İşleme: A.T.K., B.A., Analiz veya Yorumlama: A.T.K., B.A., Literatür Arama: B.A., Yazan: B.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. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.

2. Kojima N, Turner F, Slepnev V, Bacelar A, Deming L, Kodeboyina S, et al. Self-Collected Oral Fluid and Nasal Swab Specimens Demonstrate Comparable Sensitivity to Clinician-Collected Nasopharyngeal Swab Specimens for the Detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3106-e3109.
3. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond)*. 2021;27:682-7.
4. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;296:55-64.
5. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:601-16.
6. Elyasinia F, Emami Razavi H, Hosseini A, Abolhasanizade F, Matloub R, Behboudi B, et al. Hiatal Hernia From Misdiagnosis to Diagnosis. *Acta Med Iran*. 2017;55:730-2.
7. Oleynikov D, Jolley JM. Paraesophageal Hernia. *Surg Clin North Am*. 2015;95:555-65.
8. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, Zehetner J, Muensterer OJ, Awad Z, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc*. 2013;27:4409-28.
9. Bashashati M, Sarosiek I, McCallum RW. Epidemiology and mechanisms of gastroesophageal reflux disease in the elderly: a perspective. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1380:230-4.
10. Yu HX, Han CS, Xue JR, Han ZF, Xin H. Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:319-29.
11. Sahin C, Akın F, Cullu N, Özseker B, Kirli İ, Altun İ. A Large Intra-Abdominal Hiatal Hernia as a Rare Cause of Dyspnea. *Case Rep Cardiol*. 2015;2015:546395.
12. Siu CW, Jim MH, Ho HH, Chu F, Chan HW, Lau CP, et al. Recurrent acute heart failure caused by sliding hiatus hernia. *Postgrad Med J*. 2005;81:268-9.
13. Chau AM, Ma RW, Gold DM. Massive hiatus hernia presenting as acute chest pain. *Intern Med J*. 2011;41:704-5.
14. Lim HS, Leong DP, Alasady M. Massive hiatus hernia mimicking a left atrial mass. *Hear Lung Circ*. 2013;22:875-6.
15. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep*. 2019;92:321-5.
16. Dallemagne B, Quero G, Lapergola A, Guerriero L, Fiorillo C, Perretta S. Treatment of giant paraesophageal hernia: pro laparoscopic approach. *Hernia*. 2018;22:909-19.
17. Roman S, Kahrilas PJ. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ*. 2014;349:6154.
18. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99:613-20.
19. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg*. 1993;128:1021-7.
20. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
21. Jiang G, Cai Y, Yi X, Li Y, Lin Y, Li Q, et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol*. 2020;92:2124-9.
22. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;296:715-21.
23. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296:97-104.
24. Ouyang W, Dass C, Zhao H, Kim C, Criner G; COPDGene Investigators. Multiplanar MDCT measurement of esophageal hiatus surface area: association with hiatal hernia and GERD. *Surg Endosc*. 2016;30:2465-72.
25. Kim C, Ouyang W, Dass C, Zhao H, Criner GJ. Hiatal Hernia on Chest High-Resolution Computed Tomography and Exacerbation Rates in COPD Individuals. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3:570-9.
26. Tossier C, Dupin C, Plantier L, Leger J, Flament T, Favelle O, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48:833-42.
27. el- el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology*. 1997;113:755-60.
28. Ward PH, Berci G. Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope*. 1982;92:1377-82.
29. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut*. 1992;33:872-6.
30. Stein MR. Gastroesophageal reflux disease and airway disease. CRC Press; 1999.
31. Ruhl CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory disease following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Ann Epidemiol*. 2001;11:477-83.
32. Naoum C, Kritharides L, Ing A, Falk GL, Yiannikas J. Changes in lung volumes and gas trapping in patients with large hiatal hernia. *Clin Respir J*. 2017;11:139-50.



Laparoskopik Ekstraperitoneal Kasık Fıtığı Onarımı için Meş Fiksasyonunda Emilebilir Zimba ile N-Butil Siyanoakrilat Yapıştırıcıların Karşılaştırılması: Tek Bir Genel Cerrahin Deneyimi

Comparison of Absorbable Tuckers and N-Butyl Cyanoacrylate Glue in Mesh Fixation for Laparoscopic Extraperitoneal Inguinal Hernia Repair: A Single General Surgeon's Experience

© Muharrem ÖNER

Al Zahra Hastanesi Dubai, Genel Cerrahi Kliniği, Dubai, Birleşik Arap Emirlikleri

ÖZ

Amaç: Laparoskopik fıtık cerrahisi günümüzde birçok merkezde uygulanmaktadır. Meşin fiksasyonu ameliyatın önemli bir aşamasıdır. Biz bu çalışmada total ekstraperitoneal laproskopik fıtık tamirinde emilebilir zimba ile n-butil siyanoakrilat yapıştırıcısı kullanımının kısa ve uzun dönem etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bütün ameliyatlar tek bir cerrah tarafından laparoskopik ekstraperitoneal yöntemle yapıldı. Ameliyatlar İstanbul ve Dubai'de 2015 Ocak ve 2022 Şubat ayları arasında yapıldı. Hastaların meş fiksasyonu randomize bir şekilde emilebilir zimba ve yapıştırıcı kullanılarak uygulandı. Hastalar, ameliyat sonrası vizuel ağrı skoru (VAS), opioid ihtiyacı, hastanede kalış süresi, ameliyat süresi, nüks ve kronik ağrı varlığı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 226 hasta ameliyat edildi. Yüz otuz sekiz hastada meş fiksasyonu için emilebilir zimba, 88 hastada yapıştırıcı kullanıldı. Hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı her iki grupta da benzerdi. Hiçbir hastada ameliyat sırasında veya ameliyat sonrasında herhangi bir majör komplikasyon veya mortalite görülmedi. Her iki grupta da açık cerrahiye geçiş olmadı. Ameliyat süresi her iki grupta da benzerdi. Yapıştırıcı grubunda ameliyattan hemen sonra 8. saatte VAS belirgin düşük olarak saptandı. Ayrıca opioid ihtiyacında anlamlı bir şekilde azalma mevcuttu. Yapıştırıcı grubunda aynı gün taburcu oranı emilebilir zimba grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi. Bütün hastaların en az altı aylık takibi yapıldı. Her iki grupta da birer hastada nüks görüldü. Kronik ağrı tespit edilen hasta sayısı emilebilir zimba grubunda diğer gruba göre belirgin olarak fazla idi.

Sonuç: Laparoskopik ekstraperitoneal kasık fıtığı tamirinde meş fiksasyonunda yapıştırıcı kullanımı güvenli bir yöntemdir. Ameliyat sonrası ağrı, erken taburcu, kronik ağrı açısından emilebilir zimba ile tespitite belirgin olarak avantajlıdır.

Anahtar Kelimeler: N-butil siyanoakrilat, laparoskopik fıtık tamiri, meş fiksasyonu, total ekstraperitoneal fıtık tamiri

ABSTRACT

Aim: Laparoscopic inguinal hernia surgery is performed in many centers today. Mesh fixation is an important step in this procedure. In this study, we aim to show our results in total extraperitoneal repair of inguinal hernias using absorbable tuckers and n-butyl cyanoacrylate glue for mesh fixation.

Materials and Methods: All surgeries were performed by a single surgeon. The surgeries were performed in Private Erdem Hospital İstanbul and Al Zahra Hospital Dubai between January 2015 and February 2022. Mesh fixation of the patients was applied in a randomized manner using absorbable tucker and glue. The patients were compared in terms of postoperative visual pain score (VAS), opioid need, length of hospital stay, duration of surgery, presence of recurrence and chronic pain.

Results: A total of 226 patients were operated. Absorbable tucker were used for mesh fixation in 138 patients, and glue was used in 88 patients. The age and gender distribution of the patients were similar in both groups. No patient had any major complications or mortality during or after surgery. There was no conversion to open surgery. Operation time was similar in both groups. In the glue group, VAS was found to be significantly

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Muharrem ÖNER, Al Zahra Hastanesi Dubai, Genel Cerrahi Kliniği, Dubai, Birleşik Arap Emirlikleri

Tel.: +971503943856 **E-posta:** muharremoner@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6835-584X

Geliş tarihi/Received: 14.09.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.10.2023



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

lower at the 8th hour after surgery. There was also a significant reduction in opioid requirement in the same group. The same-day discharge rate in the glue group was statistically significantly higher than in the absorbable tucker group. All patients were followed up for at least six months. Recurrence was observed in two patients (one patient in each group). The number of patients with chronic pain was significantly higher in the absorbable stapler group than in the other group.

Conclusion: The use of glue for mesh fixation in laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair is a safe method. Fixation with glue is clearly advantageous comparing to absorbable tuckers in terms of postoperative pain, early discharge, and chronic pain.

Keywords: N-butyl cyanoacrylate, laparoscopic hernia repair, mesh fixation, total extraperitoneal hernia repair

GİRİŞ

Antik Mısır zamanına kadar geçmişe uzanan fıtık cerrahisi bilinen en eski ameliyat tekniklerindendir. Bassini'nin 1884 yılında ilk defa fıtık kesesini ortaya koyması ve defekti dikiş ile tamir etmesi fıtık cerrahisinin devrimi olarak kabul edildi. Anatominin zamanla daha iyi anlaşılması ile birlikte fıtık cerrahisinde hızlı ilerlemeler kaydedildi ve laparoskopinin 1990'lı yılların başında cerrahide sıklıkla kullanılması ile birlikte laparoskopik fıtık cerrahisi hızlı bir ilerleme göstermiştir^{1,2}. Laparoskopik fıtık cerrahisinin açık cerrahiye göre daha az ağrı, daha az hastanede kalış süresi, işe erken dönüş, daha iyi kozmetik sonuçlar gibi avantajları artık kabul edilen bir gerçektir³. Total ekstrapertoneal ve trans abdominal pre-peritoneal onarımlar en sık kullanılan yöntemlerdir. İkisinin birbirine olan avantajları ve dezavantajları birçok yayında gösterilmiştir⁴⁻⁷. Gerek port yerleri, gerek hangi tip meş kullanıldığı ve gerekse meşin fiksasyonu gibi basamaklarda her iki tip ameliyat çeşidinde cerraha göre farklılıklar bulunmaktadır^{8,9}. Meş fiksasyonu sütür, emilebilir veya emilmeyen zimba ve yapıştırıcı ile yapılabilir. Sütür fiksasyonunun maliyet avantajı olmasına rağmen teknik zorluğu bulunmaktadır¹⁰. Emilebilir zimbaların ortaya çıkması ile birlikte geniş bir kullanım alanı olmuştur. Zimbaların kullanım kolaylığına rağmen, kronik ağrı, sinir sıkışması gibi dezavantajları da görülmesi üzerine cerrahlar başka yöntemler arayışına geçmiştir¹¹. Alternatif olarak ekstrapertoneal tamirlerde 3 boyutlu meş kullanılarak fiksasyon yapılmamış ve güvenli olduğu gösterilmiştir^{12,13}. Fibrin yapıştırıcıların laparoskopik fıtık cerrahisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte meş fiksasyonu için yeni bir yöntem benimsemeye başlanmıştır^{14,15}. Hayvansal kökenli olması sebebi ile allerjik reaksiyon potansiyeli olmakla birlikte günümüzde böyle bir olgu bildirimine rastlanmamıştır bununla birlikte zayıf bağlanması ve yavaş etki göstermesi dezavantajları olarak bildirilmiştir¹⁶. Laparoskopik fıtık tamirinde meş fiksasyonunun hangi yöntemle sağlanması konusunda literatürde birçok yayın olmasına rağmen, hala kesin olarak kabul edilmiş bir yöntem bulunmamaktadır. Alternatif yöntemlerin emilebilir zimba ile kıyaslandığında daha az ağrı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar günümüzde halen güncelliğini korumaktadır¹⁷. Biz bu çalışmada n-butyl-siyanoakrilat (NBSA) yapıştırıcı fiksasyonunu emilebilir zimba ile meş fiksasyonu ile kıyaslıyoruz. Bu çalışmadaki ana amaç ameliyattan sonraki erken dönemde

görülen ağrı, hastanede kalış süresi, kronik ağrı, ağrı kesici gerekliliği, kronik ağrı ve nüks gibi hastanın konforunu ve maliyeti etkileyen önemli kriterleri her iki yöntemde kıyaslamak ve her iki yöntemin güvenilirliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laparoskopik kasık fıtığı tamirinde meşin fiksasyon yöntemlerini kıyaslamak için Eylül 2018 ile Mart 2023 arasında Özel Erdem Hastanesi ve Al Zahra Hastanesi Dubai'de ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastalar A ve B grubu olarak ikiye ayrıldı. A grubu hastalarda meş emilebilir zimba ile sabitlendi. B grubu hastalarda ise meş sabitlenmesi NBSA yapıştırıcısı ile yapıldı. Bütün hastalar ameliyattan sonraki sekizinci saatte dökümente edilen vizuel ağrı skalasına (VAS) göre değerlendirildi. Hastaların yatış süresince opioid gereksinimleri kaydedildi. Ameliyat süreleri ve hastanede kalış süreleri dökümente edildi ve son olarak bütün hastalar en az olarak ameliyat sonrası altıncı ayda geri çağırılarak, kronik ağrı ve nüks açısından muayene edildi. Tüm hastalar halihazırda 1000'den fazla laparoskopik fıtık onarımı yapmış tek bir cerrah tarafından ameliyat edildi. Hastaların hepsine total ekstrapertoneal laparoskopik fıtık tamiri yapıldı. Ameliyattan iki saat sonra bütün hastalar mobilize edildi ve ağızdan sıvı gıda başlandı. Hasta tolere ederse dört saat sonra yumuşak diyetle izin verildi. Hastalara uyanma odasında bir doz nonsteroidal analjezik (enjeksiyon diklofenak 50 mg) yapıldı. Daha sonra ihtiyaç halinde analjezikler (diklofenak 50 mg + parasetamol 500 mg tablet) uygulandı. Hastalardan ameliyat sonrası altıncı saatte ağrılarını VAS üzerinden derecelendirmeleri istendi. Eğer hastanın ağrısı şiddeti VAS 7 ve üzeri ise bir ampul opioid analjezi (2 mL 100 mg petidin hidroklorür) uygulandı. Hastalar aynı gün veya ertesi taburcu edildi. Hastalar üçüncü gün, birinci ay, altıncı ayda 12. ay ve 24. ayda kontrole çağırıldı. Her takipte kasıkta ağrı, şişlik, yabancı cisim hissi açısından değerlendirildi. Eğer nüks açısından şüpheli bulgu mevcutsa hastaya kasık ultrasonu yapıldı. Kronik kasık ağrısı, operasyon tarafındaki kasık bölgesinde altı aydan uzun süren rahatsızlık olarak tanımlandı.

Araştırmanın yapılabilmesi için Al Zahra Hastanesi Dubai'den etik onay alındı (tarih: 11.07.2023, no: 14/301) ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma yapılırken izlenen prosedürler insan deneyleri (kurumsal ve ulusal) sorumlu komitesinin etik standartlarına ve 2000 ve 2013'te revize edilmiş olan 1975 Helsinki Deklarasyonu'na uygundur.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

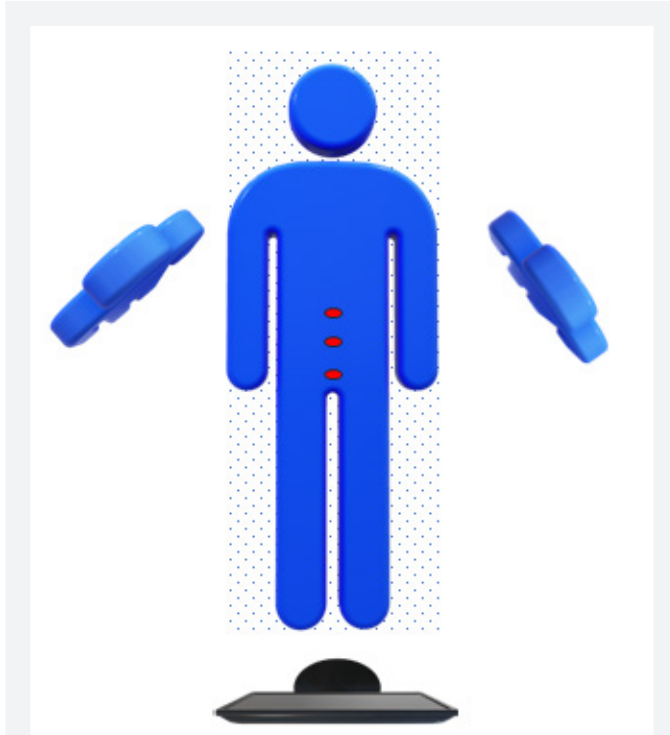
Ameliyat Tekniği

Hastalar supin pozisyonda her iki el kapalı bir şekilde genel anestezi altında ameliyat edildi. Tüm hastalara perioperatif dönemde 1 gr seftriakson uygulandı. Bütün hastalara anestezi sonrası idrar sondası uygulandı ve sonda hasta uyanmadan önce çıkarıldı. Laparoskopi kulesi hastanın ayak hizasında idi. Göbek altı ekstra-peritoneal boşluğa transvers insizyon yapılarak Türkiye'de yapılan ameliyatlarda 10 mm'lik herhangi bir marka trokar, Dubai'de yapılan ameliyatlarda 10 mm'lik °Kii Balloon Blunt-Tip System access balon trokarla (applied medical resources cooperation, Dubai, BAE) ile giriş yapıldı. Sorumlu cerrah fıtığın karşı tarafında, asistan/hemşire de aynı tarafında durdu (Şekil 1). Preperitoneal boşluğu incelemek ve diseksiyon için sıfır derece teleskop kullanıldı. Çalışma portları 5 mm olacak şekilde orta hatta görüş altında yerleştirildi. Alt port simfizis pubisin hemen üzerinde ve üçüncü port diğer

iki portun arasına yerleştirildi. Diseksiyon alanı mümkün olduğunca geniş olarak sağlandı. Bütün olgularda medialde simfizis pubis'ten lateralde psoas kasına kadar preperitoneal boşluk açıldı ve fıtık kesesi ortaya konuldu. Direkt fıtıklarda kesenin tamamı mutlaka fasya transversalis'ten ayrıldı. Tüm direkt fıtık olgularında, kord lipomu ve senkron indirekt fıtık olup olmadığı mutlaka araştırıldı. İndirekt fıtıklarda periton kesesi dikkatli bir şekilde kordon yapılarından diseke edildi. Büyük veya çok yapışık indirekt keselerinde periton boşluğu açılmak zorunda kalındığında endoloop ve endoklip yardımı ile açılan kese boynu kapatıldı. Bu aşamaların takibinde yeterli ekstraperitoneal boşluk oluştuğuna ve fıtık keselerinin tamamen redüksiyonuna karar verildiğinde 3D Max™ Meş (Bard Mesh, BD Company, İsviçre) kıvrılarak kamera portundan içeri doğru sokulmak sureti ile ameliyat alanına bırakıldı. Rulo halindeki meş pubik simfizisten psoas kasına lateral olarak düzenli bir şekilde açılarak bütün potansiyel fıtık alanları kapatılmaya çalışıldı. Grup A hastalarında meş ipsilateral Cooper ligamanına iki adet emilebilir zimba ile sabitlendi. Grup B'de meş 0,5 mL NBSA yapıştırıcısı (Aesculap, B. Braun, Brazil) ile Cooper ligamanına ve ağ üzerinde muhtelif yerlere püskürtülmek suretiyle tespit edildi. Ağ, yapıştırıcı aparatının ucuyla püskürtme noktasında beş saniyeden az on saniyeden fazla olmamak üzere meş üzerinde basılı tutuldu (Video 1).

BULGULAR

Ocak 2015 ile Şubat 2023 tarihleri arasında toplam 149 hasta çalışmaya dahil edildi. Yüz otuz sekiz hasta Grup A'ya (emilebilir zimba ile fiksasyon) ve 88 hasta Grup B'ye (yapıştırıcı ile fiksasyon) dahil edildi. Yaşları 25 ila 76 arasında değişiyordu. Hastaların 200'ü (%88,4) erkek idi. Bütün hastalar genel anestezi altında tek taraflı kasık fıtığı nedeniyle ameliyat edildi. Ortalama ameliyat süreleri her iki grupta da benzerdi (Grup A: 44,5 dakika, Grup B: 43,1 dakika). Ameliyatların hepsi laparoskopik olarak tamamlandı ve ameliyat sırasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Taburcu sonrası toplam beş hasta hastaneye geri geldi. Bunlardan dört tanesine idrar retansiyonu geliştiğinden idrar sondası uygulandı (Grup A: 2, Grup B: 2). Bir tanesi ise şiddetli ağrı nedeni ile acile başvurdu ve ağrı tedavisi için müşahadeye alındı, bu hasta Grup A hastası idi (Tablo 1). Tüm hastalar yaklaşık iki saat sonra hemşire denetiminde mobilize edildi ve ağızdan berrak sıvılar almalarına izin verildi. Hastalara dört saat sonra yumuşak diyet almalarına izin verildi. Kırk altı hasta tolere edemediği için dört saat sonra yumuşak gıdaya geçemedi. Grup A'da daha fazla hasta (32 hasta) yumuşak gıdayı tolere edemedi, fakat her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0,18). Ameliyat sonrası altıncı saatte ölçülen ortalama VAS skoru Grup A'da 5,5, Grup B'de 4,5 olarak saptandı. Her iki grupta da dört ve altındaki VAS skoru hasta sayısına bakıldığında Grup B'deki hasta sayısı daha fazla idi (p=0,009). Opioid gereksinimi Grup A'da 61, Grup B'de iki olarak saptandı. Grup B hastalarda opioid gereksinimi belirgin



Şekil 1. Hasta pozisyonu, cerrahların duruş yeri, port yerleri

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	200 (%88,4)
Kadın	26 (%11,6)
Yaş (yıl)	
Aralık	25-76
Ortalama	42,9
Ortalama ameliyat süresi (dakika)	
Grup A	44,5
Grup B	44,1
Ameliyat sırasında komplikasyon	
Grup A	Görülmedi
Grup B	Görülmedi
Hastaneye geri gelme	
Grup A	3 (2 hasta idrar retansiyonu, 1 hasta ağrı)
Grup B	2 (idrar retansiyonu)
Açık cerrahiye dönüş	
Grup A	Görülmedi
Grup B	Görülmedi

Tablo 2. Parametreler

	Grup A (%)	Grup B (%)	p değeri
4. saatte yumuşak gıdaya geçiş	106 (76,8)	74 (84)	0,18
6. saatte ölçülen VAS skoru <4	51 (36,9)	58 (65,9)	0,009
Opiooid gereksinimi	61 (44,2)	2 (2,2)	<0,0001
Aynı gün taburcu	14 (10)	68 (70)	<0,0001
Nüks	1 (0,7)	1 (1,1)	0,747257
Kronik ağrı	17 (12,3)	2 (2,2)	0,0079
VAS: Vizuel ağrı skoru			

olarak azalmıştı ($p<0,00001$). Hastaların hepsi aynı gün veya ertesi gün taburcu edildi. Hastaların akşam vizitinde kontrolleri sonrası hastanın durumuna göre veya kendi isteğine göre aynı gün taburcu olmasına izin verildi. Grup B'deki hastaların %77'si aynı gün taburcu edildi. Grup A ve B karşılaştırdığında aynı gün taburcu olan hastalarda Grup B'deki hastalar belirgin bir üstünlük vardı (Grup A 14 hasta, $p<0,00001$). Sadece iki hastada nüks saptandı (Grup A ve B 1 hasta). Hastaların hepsi en az altı ay sonra kontrole çağrıldı ve ağrı veya kasıkta yabancı cisim hissi açısından sorgulandı. Toplam 19 hastada kronik ağrı olarak kabul edilen bulgular saptandı. Bunlardan 17 tanesi Grup A, iki tanesi Grup B hastaları. Grup A'daki kronik ağrısı olan hastalar Grup B'dekilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p=0,0079$). Tablo 2'de bu bulgular özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Akrilik reçine olan siyanoakrilatin bir bütül polimeri olan NBSA su varlığında reaksiyona girerek saniyeler içinde bir bağ oluşturur

ve meşin fiksasyonunu sağlar. Bu nedenle uygulandıktan sonra en az 5-10 saniye arası meşin alttaki dokuya sabitlenmesi gerekir. Laparoskopik fıtık cerrahisinde meşin sabitlenmesi işlemin kritik bir adımıdır. Ağrı ve kıyamet (Doom area) üçgenleri total ekstrapéritoneal fıtık tamiri tekniğinde önemli anatomik bölgelerdir. Kıyamet üçgeni, vas deferens, testis damarları ve periton kıvrımı tarafından sınırlanan bir üçgendir. Bu üçgenin önemi büyük arter ve venleri kapsamasıdır. Ağrı üçgeninde ise lateral femoral kutanöz siniri, genitofemoral sinirin femoral dalını ve femoral sinir bulunur. Meşi özellikle zimba ile sabitlerken bu bölgelerden kaçınılması ameliyatın en önemli basamaklarından biridir. Aksi takdirde kronik ağrı, büyük damar yaralanmalarına veya sinir hasarı gibi komplikasyonlara yol açabilir. Literatürde ameliyat sonrası görülen kronik ağrının sebebi tam olarak bilinmekle birlikte ameliyat bölgesine yakın olan genitofemoral sinir, iliohipogastrik sinir, ilioinguinal sinir. sinir ve uyluğun lateral kutanöz sinirin diseksiyon sırasında hasar görmesi ve yanlılıkla zımbalanması en muhtemel sebeplerdir^{18,19}. Literatürde ameliyat sonrası nevrölojinin genel olarak %0,5-14 aralığında bildirildiği görülmektedir²⁰. Bizim çalışmamızda kronik ağrı %8,4 oranında görüldü. Hastaların çoğu zimba grubunda (Grup A) idi ve istatistiksel olarak yapıştırıcı grubu (Grup B) ile aralarında belirgin bir fark mevcuttu. Kronik ağrı laparoskopik fıtık cerrahisi sonrası hayat kalitesinde önemli bir faktördür. Meşin fiksasyonunun kronik ağrı ile ilişkili olduğu düşünülen birçok yazar özellikle ekstrapéritoneal fıtık tamirinde geniş meşinler kullanarak ve diseksiyon alanını geniş olarak açıp, meşi tam olarak açtıktan sonra görüş altında havayı çıkararak meşi sabitlemeden ameliyatı bitirmeyi denemişlerdir ve kronik ağrı insidansında azalma elde ettikleri gibi, nüks gibi uzun dönem komplikasyonlarında bir farklılık olmadığını göstermişlerdir²¹⁻²³.

Uzun yıllardır yapılan birçok çalışmaya rağmen hala meşin ne ile sabitleneceği, hatta sabitlenip sabitlenmeyeceği konusunda bir sonuca varılamamıştır. Meşin sabitlenmediği durumlarda bazı cerrahların hala ağrı yer değiştirmesi, katlanması ve sonuç olarak uzun vadede fıtığın nüksetme olasılığının artmasına yol açabileceğine dair çekinceleri bulunmaktadır²⁴. Emilebilir zimbaların kronik ağrıya olan negatif etkisi, bazı ciddi komplikasyonlara yol açma ihtimalleri cerrahları alternatif yöntemler aramaya itmiş ve çeşitli yapışkan malzemeler kullanılarak meşin mekanik olmayan sabitlemesi fikri ortaya çıkmıştır. Maliyet hesaplaması, kronik ağrıya etkisi gibi birçok çalışmalar yapılmaya başlanmıştır²⁵. Meşin sabitlenmesi konusu gibi maliyet etkinliğinin karşılaştırılması da tartışmalıdır. Bazı çalışmalar da fibrin yapıştırıcılarının pahalı olduğu bildirilmektedir^{26,27}. Tek kullanımlık emilebilir zimba tabancalarının gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde tekrar steril edilerek kullanıldığı ve maliyeti düşürdüğü gerçeğini de göz önüne alırsak biz malzeme maliyeti açısından yapıştırıcıların daha az maliyetli olduğunu düşünüyoruz. Bununla birlikte çok yapılan laparoskopik fıtık ameliyatlarında maliyet sadece

kullanılan malzeme üzerinden değil, gününbirlik taburculuk, ameliyat süresi, anestezi süresi, tıbbi merkezlerde daha az maliyetlerle yapılabilirliği üzerinden de hesaplandığını da başka bir araştırma konusudur²⁸. Bizim çalışmamızda yapıştırıcı grubunda (Grup B) aynı gün taburcu olma eğiliminde istatistiksel olarak bir pozitif yönde bir fark varken ameliyat sürelerinde belirgin bir farklılık yoktu.

Kasık fıtığı onarımı genel cerrahinin en sık yapılan ameliyatlarından biridir. Her yıl 20 milyondan fazla hastaya kasık fıtığı onarımı yapılmaktadır. Laparoskopi ve hatta son yıllarda robotik cerrahinin de kasık fıtığı onarımına katkıları ile tedaviye yönelik birçok farklı yaklaşım bulunmaktadır. 2018 yılında HerniaSurge topluluğu tecrübeli birçok fıtık cerrahini kapsayan bir çalışma ile kasık fıtığı için uluslararası önergeler sundu. Bu önergelere göre hala kasık fıtığında laparoskopik cerrahi gelişmiş ülkelerde bile %55 oranında uygulanmakta ve standart bir cerrahi teknik üzerine uzlaşma bulunmamaktadır. Yine aynı önergeye göre laparoskopik fıtık tamirlerinde büyük defektler dışında hemen hemen tüm fıtık tiplerinde meşin tespit edilmemesi tavsiye edilir. Geniş defektlerde meşin tespiti konusunda HerniaSurge grubu fikir birliğine sahiptir ve atravmatik fiksasyon teknikleri (fibrin yapıştırıcı, siyanoakrilat) önerilmektedir²⁹. Novik ve ark.'nın³⁰ 2022 yılında yaptığı başka bir çalışmada 25.190 laparoskopik fıtık ameliyatı incelenmiş meşin tespit edilmediği gruplarda nüks yüksek bulunmuş tespit için yapıştırıcılar tavsiye edilmiştir. Yine aynı çalışmada hem standart propilen meşlerde hem de hafif ağırlıklı meşlerde emilebilir zımbaların nüks etkisinin yapıştırıcı grubuna göre bir farkının olmadığı gösterilmiştir. Bu son yıllarda yapılan geniş çalışmalarda da belirtildiği üzere fıtık cerrahisinde tam olarak kabul edilmiş bir yöntem olmadığı gibi, laparoskopik fıtıklarda meş fiksasyonu konusunda bir standart bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada ileri laparoskopi tecrübesi olan bir cerrahin, laparoskopik total ekstrapéritoneal fıtık tamirinde meşin emilebilir zimba ve yapıştırıcı ile tespitinin sonuçlarını Türkçe literatürde paylaşmak istedik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı güçlü yönleri ve sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönü bütün ameliyatlara tek bir cerrah tarafından yapılmasıdır. Sınırlılıklardan biri çalışmanın retrospektif tasarımıdır. İleri süreçte birçok değişkenin inceleneceği prospektif çalışmalar daha değerli sonuçlar katabilir. İkincisi, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü.

SONUÇ

Laparoskopik total ekstrapéritoneal fıtık onarımında NBSA yapıştırıcı fiksasyonunun emilebilir zimba fiksasyonuna göre akut dönemde düşük ağrı skoru ile ilişkilidir. Ayrıca hastaların belirgin olarak aynı taburcu edilebilmesi maliyet hesaplamasını da düşürür. Kronik ağrı incelendiğinde yapıştırıcı

grubunda istatistiksel olarak belirgin üstünlük bulunmaktadır. Ameliyat süreleri, komplikasyonlar, oral gıdaya geçiş ve nüks açısından her iki grupta da belirgin bir fark bulunmamaktadır. Total ekstrapéritoneal fıtıklarda meşin NBSA ile fiksasyonu uygulanabilir ve güvenli bir yöntemdir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmanın yapılabilmesi için Al Zahra Hastanesi Dubai'den etik onay alındı (tarih: 11.07.2023, no: 14/301).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Crawford DL, Phillips EH. Laparoscopic repair and groin hernia surgery. Surg Clin North Am. 1998;78:1047-62.
2. Cheek CM, Evans DS. Laparoscopic hernia surgery. Lancet. 1999;354:1297-8.
3. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM; EU Hernia Trialists Collaboration. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003:CD001785.
4. Bracale U, Melillo P, Pignata G, Di Salvo E, Rovani M, Merola G, et al. Which is the best laparoscopic approach for inguinal hernia repair: TEP or TAPP? A systematic review of the literature with a network meta-analysis. Surg Endosc. 2012;26:3355-66.
5. Krishna A, Misra MC, Bansal VK, Kumar S, Rajeshwari S, Chabra A. Laparoscopic inguinal hernia repair: transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) approach: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc. 2012;26:639-49.
6. Ortenzi M, Williams S, Solanki N, Guerrieri M, Haji A. Laparoscopic repair of inguinal hernia: retrospective comparison of TEP and TAPP procedures in a tertiary referral center. Minerva Chir. 2020;75:279-85.
7. Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Lombardo F, Bonitta G, et al. Total extraperitoneal (TEP) versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernioplasty: systematic review and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Hernia. 2021;25:1147-57.
8. Carter J, Duh QY. Laparoscopic repair of inguinal hernias. World J Surg. 2011;35:1519-25.
9. Altıntoprak F, Akın E, Gündoğdu K, Dikicier E. Laparoscopic Inguinal Hernia Repair: Technical Details, Pitfalls and Current Results. Hernia Surgery and Recent Developments. 2018.
10. Rajapandian S, Senthilnathan P, Gupta A, Gupta PD, Praveenraj P, Vaitheeswaran V, et al. Laparoscopic totally extraperitoneal repair of inguinal hernia using two-hand approach -- a gold standard alternative to open repair. Indian Med Assoc. 2010;108:652-4.
11. Forester B, Attar M, Chirayil S, Kuchta K, Denham W, Linn JG, et al. Predictors of chronic pain after laparoscopic inguinal hernia repair. Surgery. 2021;169:586-94.
12. Acar A, Kabak I, Tolan HK, Canbak T. Comparison between mesh fixation and non-fixation in patients undergoing total extraperitoneal inguinal hernia repair. Niger J Clin Pract. 2020;23:897-9.
13. Aliyazicioglu T, Yalti T, Kabaoglu B. Laparoscopic Total Extraperitoneal (TEP) Inguinal Hernia Repair Using 3-dimensional Mesh Without Mesh Fixation. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017;27:282-4.

14. Topart P, Vandenbroucke F, Lozac'h P. Tisseel versus tack staples as mesh fixation in totally extraperitoneal laparoscopic repair of groin hernias: a retrospective analysis. *Surg Endosc.* 2005;19:724-7.
15. Berney CR, Descallar J. Review of 1000 fibrin glue mesh fixation during endoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair. *Surg Endosc.* 2016;30:4544-52.
16. Fortelny RH, Petter-Puchner AH, Glaser KS, Redl H. Use of fibrin sealant (Tisseel/Tissucol) in hernia repair: a systematic review. *Surg Endosc.* 2012;26:1803-12.
17. Jeroukhimov I, Dykman D, Hershkovitz Y, Poluksht N, Nesterenko V, Yehuda AB, et al. Chronic pain following totally extra-peritoneal inguinal hernia repair: a randomized clinical trial comparing glue and absorbable tackers. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408:190.
18. Hope WW, Pfeifer C. *Laparoscopic Inguinal Hernia Repair.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
19. Langrehr JM, Schmidt SC, Neuhaus P. Initial experience with the use of fibrin sealant for the fixation of the prosthetic mesh in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair. *Rozhl Chir.* 2005;84:399-402.
20. Kapiris SA, Brough WA, Royston CM, O'Boyle C, Sedman PC. Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair. A 7-year two-center experience in 3017patients. *Surg Endosc.* 2001;15:972-5.
21. Beattie GC, Kumar S, Nixon SJ. Laparoscopic total extraperitoneal hernia repair: Mesh fixation is unnecessary. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2000;10:71-3.
22. Nahid AK, Rahman S, Veerapatherar K, Fernandes R. Outcomes on mesh fixation vs non-fixation in laparoscopic totally extra peritoneal inguinal hernia repair: a comparative study. *Turk J Surg.* 2021;37:1-5.
23. Garg P, Nair S, Shereef M, Thakur JD, Nain N, Menon GR, et al. Mesh fixation compared to nonfixation in total extraperitoneal inguinal hernia repair: a randomized controlled trial in a rural center in India. *Surg Endosc.* 2011;25:3300-6.
24. Lowham AS, Filipi CJ, Fitzgibbons RJ Jr, Stoppa R, Wantz GE, Felix EL, et al. Mechanisms of hernia recurrence after preperitoneal mesh repair. Traditional and laparoscopic. *Ann Surg.* 1997;225:422-31.
25. McCormack K, Wake B, Perez J, Fraser C, Cook J, McIntosh E, et al. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: Systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-203.
26. Novik B, Hagedorn S, Mörk UB, Dahlin K, Skullman S, Dalenbäck J. Fibrin glue for securing the mesh in laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a study with a 40-month prospective follow-up period. *Surg Endosc.* 2006;20:462-7.
27. Lau H. Fibrin sealant versus mechanical stapling for mesh fixation during endoscopic extraperitoneal inguinal hernioplasty: A randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005;242:670-5.
28. Enodien B, Moser D, Kessler F, Taha-Mehlitz S, Frey DM, Taha A. Cost and Quality Comparison of Hernia Surgery in Stationary, Day-Patient and Outpatient Care. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:12410.
29. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165.
30. Novik B, Sandblom G, Ansoorge C, Thorell A. Association of Mesh and Fixation Options with Reoperation Risk after Laparoscopic Groin Hernia Surgery: A Swedish Hernia Registry Study of 25,190 Totally Extraperitoneal and Transabdominal Preperitoneal Repairs. *J Am Coll Surg.* 2022;234:311-25.



Video 1. Emilebilir zimba ve yapıştırıcı ile tespitin ameliyat görüntüsü

<http://glins.co/x9ur4>



Metastatik EGFR Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ve Gerçek Yaşam Verisi

Clinicopathological Characteristics and Real-life Data of Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor in Metastatic EGFR Mutant Non-small Cell Lung Carcinoma

Barış EKİNCİ¹, Nebi Serkan DEMİRCİ²

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Akciğer kanserinde konvansiyonel tedaviler ile istenen sağkalım süreleri sağlanamamıştır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutant olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmaktadır. Çalışmamızda EGFR mutant KHDAK hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ve TKİ'lerin progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 2012-2022 arasında başvurmuş KHDAK tanılı EGFR mutant ve TKİ kullanmış olan 61 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik ve patolojik özellikleri, kullanılan tedaviler, progresyon ve ölüm tarihleri incelendi.

Bulgular: Ölen grupta tanı yaşı, serum kreatinini, son ziyaret ECOG skoru, progresyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Hayatta olan grupta T790M mutasyonu ve osimertinib kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Progresyon olan grupta son ziyaret ECOG skoru anlamlı olarak daha yüksekti. TKİ başladığında visseral metastaz olan grupta olmayana göre, son ziyaret ECOG skoru II-III-IV olan grupta 0-I olana göre ve T790M mutasyonu olmayan grupta olana göre sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Son ziyaret ECOG II-III-IV olan grupta 0-I olana göre ve TKİ başladığında visseral metastaz olan grupta olmayana göre PS süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Erlotinib, afatinib ve gefitinib arasında PS ve GS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, PS 27,4 ay, GS 49,2 ay olarak hesaplandı. Osimertinib kullanan 13 hastanın medyan PS süresi 18,5 ay olarak hesaplandı.

Sonuç: GS üzerinde yaşın, tanı ve son vizitteki ECOG performans skorunun, TKİ başladığında visseral metastazın, T790M mutasyonun ve dolayısıyla osimertinib kullanımının anlamlı etkisi görülmüştür. PS üzerinde ise TKİ başladığında visseral metastazın, tanı anındaki evrenin, son vizitteki ECOG performans skorunun anlamlı etkisi görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, EGFR, tirozin kinaz inhibitörü

ABSTRACT

Aim: The desired survival times could not be achieved with conventional treatments in lung cancer. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are used in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. The aim of this study was to investigate the clinicopathologic features of EGFR mutant NSCLC patients and the effects of TKIs on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and Methods: A total of 61 patients who were admitted to Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology, between 2012 and 2022, who were EGFR mutants with NSCLC and who used TKI as treatment were included in the study. Demographic and pathological characteristics of the patients, treatments used in the patients, progression and death dates were examined retrospectively.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Barış EKİNCİ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 506 566 67 57 **E-posta:** drbarisekinci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0001-5734-4758

Geliş tarihi/Received: 06.07.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.10.2023



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

Results: Age at diagnosis, serum creatinine, last visit ECOG score and progression rate were significantly higher in the deceased group. The rate of T790M mutation and osimertinib use was significantly higher in the surviving group. Last visit ECOG score was significantly higher in the progression group. Survival time was significantly shorter in the group with visceral metastasis than in the group without visceral metastases, in the group with a last visit ECOG score II-III-IV compared to those with 0-I, and in the group without the T790M mutation than in the group with the T790M mutation. The progression-free survival time was significantly shorter in the group with ECOG score II-III-IV at the last visit compared to those with 0-I and in the group with visceral metastasis than in the group without. There was no statistically significant difference between erlotinib, afatinib and gefitinib in terms of PFS and OS. PFS calculated as 27.4 months and OS 49.2 months. The median PFS duration of 13 patients receiving osimertinib was calculated as 18.5 months.

Conclusion: Age, diagnosis and ECOG performance score at the last visit, visceral metastasis at the beginning of TKI, T790M mutation and therefore osimertinib use had a significant effect on the OS, while on PFS, the significant effect of the visceral metastasis at TKI initiation, stage at the time of diagnosis, the ECOG performance score at the last visit was seen.

Keywords: Lung cancer, EGFR, tyrosine kinase inhibitors

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık ölüme neden olan kanserdir¹. Akciğer kanseri patolojik küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılır. KHDAK akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır ve kendi içinde büyük hücreli akciğer kanseri, yassı-skumöz hücreli akciğer kanseri (SCC) ve adenokarsinom olmak üzere 3 gruba ayrılır. KHDAK'lerin 5 yıllık sağkalımı son dönemdeki görüntüleme, tanı koyma ve tedavi konularındaki gelişmelere rağmen düşük (%19,1) kabul edilmektedir¹. Akciğer kanserinin oluşumunda etiyolojik olarak tütün ve tütün ürünleri kullanımı başı çekse de sigara ilişkisiz akciğer kanserlerindeki epidemiyolojik artışla beraber spesifik moleküler ve genetik tümör özellikleri tanımlanmıştır. Sürücü mutasyon olarak adlandırılan somatik genomik alterasyonlar içinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ALK, ROS-1, BRAF, HER2, MET, RET, KRAS, NTRK mutasyonları bulunmaktadır². Bu gruptaki sürücü mutasyonlar olarak tanımlanan mutasyonlar arasında *EGFR* genindeki mutasyonlar en sık olarak görülmektedir³. Akciğer kanseri tedavisindeki konvansiyonel kemoterapi (KT) ve radyoterapi tedavilerinin yan etki profilinin geniş olması ve istenen sağkalım sürelerinin sağlanamamış olması hedefe yönelik tedavilerde önemli gelişmelere sebep olmuştur. *EGFR* geninde sürücü mutasyonu olan KHDAK'li hastaların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olarak adlandırılan tedaviler ön planda kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak PD-1 ve PDL-1 ekspresyon düzeyleri de ölçülmekte ve buna yönelik immünoterapiler tedavide kullanılmaktadır.

Çalışmamızda temel olarak *EGFR* ekzon 19 ve ekzon 21 L858R mutasyonu olan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi, klinikopatolojik özelliklerin ve tedavi için kullanılan TKİ'lerin progresyonsuz sağkalım (PS) süresini ve genel sağkalım (GS) süresini ne ölçüde etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2012-2022 arasında başvurmuş

KHDAK tanılı *EGFR* mutant olan ve tedavi olarak TKİ kullanmış olan toplam 61 hasta çalışmaya alınmıştır. *EGFR* dışı sürücü mutasyonu olan veya *EGFR* mutant olup TKİ kullanmamış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara öyküsü, KHDAK tanı tarihi, tanı anındaki ECOG performans skoru, KHDAK histolojik alt tipi, *EGFR* mutasyonunun tipi, tanı anındaki evresi, tanı anında beyin ve visseral metastaz durumu, tanı anındaki serum kreatinin ve bilirubin değerleri, TKİ öncesi kemoterapi alıp almadığı, aldığı TKİ, TKİ başlangıç tarihi, TKİ altında yan etki durumu, TKİ kesildi ise nedeni, T790M mutasyon durumu, osimertinib kullanıp kullanmadığı, son vizit tarihleri, son vizitteki ECOG performans skorları ve ölüm olduysa ölüm tarihleri retrospektif olarak incelendi.

Bu tez çalışması Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.02.2023 tarihli ve E-83045809-604.01.01-620248 sayılı kararı ile tıbbi etiğe ve Helsinki İnsan Hakları Beyannamesi'ne uygun bulunmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher's test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan-Meier kullanılmıştır. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences 28.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Metastatik KHDAK tanılı ve *EGFR* mutant olup TKİ kullanmış olan 61 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların medyan tanı yaşı 63 olarak görüldü. Altmış bir hastanın 36'sı kadın (%59), 25'i erkekti (%41). VKİ medyan 26,12 olarak hesaplandı. Altmış bir hastanın 31'i hiç sigara

kullanmadığı (%50,8), 14'ünün daha önce kullanıp bıraktığı (%23), 8'inin halen aktif sigara içicisi (%13,1) olduğu görüldü, 8 hastanın (%13,1) ise sigara kullanıp kullanmadığına dair bir bilgiye erişilemedi. Hastaların ölçülen serum kreatinin değerleri medyan 0,76, total bilirubin değerleri medyan 0,46 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Altmış bir hastanın 60'ünün histolojik olarak adenokarsinom alt tipinde olduğu (%98,4), 1 hastanın ise SCC alt tipinde olduğu (%1,6) görüldü. EGFR mutasyon dağılımı incelendiğinde 40 hastada ekzon 19 mutasyonu (%65,6), 16 hastada ekzon 21 mutasyonu (%26,2), 5 hastada ise non-klasik mutasyonlar (%8,2) olduğu görüldü (Tablo 2).

Tanı anında hastaların ECOG performans skoruna bakıldığında 13 hastada skorun "0" (%21,3), 41 hastada "1" (%67,2), 4 hastada "2" (%6,6), 1 hastada "3" (%1,6), 2 hastada ise "4" (%3,3) olduğu görüldü.

Tanı anında 51 hasta metastatik (%83,6), 1 hasta lokal ileri evredeydi (%1,6), 9 hasta ameliyata uygundu (%14,8). Altmış bir hastanın 19'unda tanı anında beyin metastazı mevcuttu (%31,1). TKİ başlandığında hastaların hepsi metastatik evredeydi.

TKİ başlandığı anda 61 hastanın 17'sinde ise visseral metastaz mevcuttu (%27,9). Visseral metastazların %47,1'inin karaciğerde (8 hasta), %47,1'inin sürrenal bezde (8 hasta), %5,9'unun ise böbrekte (1 hasta) olduğu görüldü.

Hastaların 46'sı TKİ öncesi KT almamıştı (%75,4), 15'i ise 1. sıra KT almıştı (%24,6). Birinci sıra KT alan 15 hastanın 14'ü TKİ tedavisini 2. basamak tedavi olarak alırken 1'i 3. basamak tedavi olarak almıştı. 3. basamak tedavi olarak alan hastanın histolojik alt tip olarak SCC olduğu görüldü.

Elli üç hasta TKİ olarak erlotinib alırken (%86,9) 6 hasta afatinib (%9,8), 2 hasta ise gefitinib almıştı (%3,3). TKİ alan 32 hastada yan etki görülürken (%52,5), 29 hastada yan etki gözlenmemişti (%47,5). Yan etki görülen 32 hastanın 28'inde yan etki olarak deri döküntüsü görülürken (%87,5), 4 hastada karaciğer enzim yüksekliği görüldü (%12,5). Yan etkiler "Common Terminology Criteria of Adverse Effects" sınıflamasına göre derecelendirildi. İncelendiğinde 5 hastada grade 1 (%16,1), 15 hastada grade 2 (%48,4), 11 hastada grade 3 (%35,5) yan etki olduğu görüldü. Hiçbir hastada yan etkiden dolayı TKİ kesilmediği görüldü (Tablo 3).

Son kontrol tarihi Eylül 2022 olarak belirlendi. Böylelikle medyan takip süresi 39,4 ay olarak hesaplandı. Altmış bir hastanın 52'sinin takip süresi boyunca progrese olduğu (%85,2), 9'unda progresyon olmadığı (%14,8) görüldü. Toplam 13 hastada T790M mutasyonunun pozitif olarak saptandığı (%21,3) ve bu hastalarda SUT kuralları gereği ilk basamakta başlamadığından TKİ altında progresyon olduktan sonra osimertinib tedavisi başlandığı görüldü.

Son ziyaret tarihlerindeki ECOG performans skorunun 11 hastada "0" olduğu (%18), 20 hastada "1" olduğu (%32,8), 4 hastada "2" olduğu (%6,6), 12 hastada "3" olduğu (%19,7), 4 hastada "4" olduğu (%6,6) görüldü. Altmış bir hastanın izlem süresi boyunca 40'ünün öldüğü (%65,6), 21'inin sağ olduğu (%34,4) görüldü.

Hastaların demografik, klinikopatolojik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki incelendi.

Ölen grupta tanı yaşı hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Ölen grupta serum kreatinin değeri hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Ölen grupta takip süresi hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Cinsiyet, VKİ, sigara kullanım öyküsü ve serum total bilirubin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı farklılık göstermedi.

Ölen ve hayatta olan gruplar arasında histolojik alt tip dağılımı, tanı ECOG skoru dağılımı, EGFR mutasyonu tipi dağılımı, tanı anında evre dağılımı, tanı anında beyin metastazı oranı, TKİ başlandığında visseral metastaz oranı, 1. sıra KT oranı, aldığı TKİ dağılımı, TKİ'nin kaçınıcı basamak tedavi olduğu, TKİ yan etki oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Hayatta olan grupta T790M mutasyonu oranı ve osimertinib oranı ölen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Ölen grupta son ziyaret ECOG performans skoru hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Ölen grupta progresyon oranı hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Hastaların demografik, klinikopatolojik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile progresyon arasındaki ilişki incelendi.

Progresyon olan ve olmayan gruplar arasında tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, VKİ değeri, sigara kullanım oranı, serum kreatinin değeri, total bilirubin değeri, histolojik alt tip dağılımı, tanı ECOG skoru dağılımı EGFR mutasyonu dağılımı, tanı anında evre dağılımı, tanı anında beyin metastazı oranı, TKİ başlandığında visseral metastaz oranı, 1. sıra KT, aldığı TKİ, TKİ kaçınıcı basamak tedavi olduğu, TKİ yan etki oranı, T790M mutasyonu oranı, osimertinib oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Progresyon olan grupta son ziyaret ECOG oranı progresyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

GS'yi öngörmek için Cox regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı değişkenler Kaplan-Meier yöntemiyle incelendi.

Tek değişkenli modelde sağkalım süresini öngörmede cinsiyetin, VKİ'nin, sigara kullanımının, EGFR mutasyon tipinin, tanı evrenin, serum kreatinin değerinin, total bilirubin değerinin, TKİ yan etkisinin, 1. sıra KT durumunun, aldığı TKİ tipinin anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 1. Bulgular

		Minimum-maksimum	Medyan	Ortalama±SS / n (%)	
Tanı yaşı		26,00-86,00	63	62,25±13,56	
Cinsiyet	Kadın			36	%59,00
	Erkek			25	%41,00
VKİ		20,23-41,62	26,12	26,45±3,98	3,98
Sigara kullanımı					
İçmemiş				31	%50,80
Bırakmış				14	%23,00
Aktif içici				8	%13,10
Bilinmiyor				8	%13,10
Serum kreatinin		0,43-1,82	0,76	0,82±0,28	0,82±0,28
Total bilirubin		0,17-1,33	0,46	0,48±0,23	0,48±0,23
Histolojik alt tip	Adenokarsinoma			60	%98,40
	SCC			1	%1,60
Tanıda ECOG	0			13	%21,30
	I			41	%67,20
	II			4	%6,60
	III			1	%1,60
	IV			2	%3,30
EGFR mutasyonu					
Ekzon 19				40	%65,60
Ekzon 21				16	%26,20
Non-klasik				5	%8,20
Tanı anında evre					
Ameliyata uygun				9	%14,80
Lokal İleri				1	%1,60
Metastatik				51	%83,60
Tanı anında beyin metastazı	(-)			42	%68,90
	(+)			19	%31,10
TKİ başlandığında visseral metastaz	(-)			44	%72,10
	(+)			17	%27,90
Visseral metastaz nerede?					
Karaciğer				8	%47,10
Sürrenal				8	%47,10
Böbrek				1	%5,90
1. sıra KT	(-)			46	%75,40
	(+)			15	%24,60

KT: Kemoterapi, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, SCC: Yassı-skuamöz hücreli akciğer kanseri, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tek değişkenli modelde sağkalım süresini öngörmede yaştan, tanı ECOG skorunun, TKİ Başlandığında visseral metastazın, T790M mutasyonunun, osimertinib kullanımının, son ziyaret ECOG skorunun ve progresyonun anlamlı etkisi gözlenmiştir ($p<0,05$).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde sağkalım süresini öngörmede TKİ başlandığında visseral metastazın, T790M mutasyonunun, son ziyaret ECOG skorunun anlamlı-bağımsız etkisi gözlenmiştir (Tablo 4).

TKİ'lerin sağkalım süreleri incelendiğinde erlotinib ile öngörülen sağkalım süresi 47 ay iken afatinibde 36,4 ay olarak görüldü. Gefitinib kullanan toplam 2 hasta olduğu için hesaplanamadı. TKİ'lar arasında GS açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

TKİ başlandığında visseral metastaz olan grupta (26,2 ay) öngörülen sağkalım süresi TKİ başlandığında visseral metastaz olmayan gruptan (56,0 ay) anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,05$) (Şekil 1, Tablo 6).

Tablo 2. Bulgular

Aldığı TKİ			
Erlotinib		53	%86,90
Afatinib		6	%9,80
Gefitinib		2	%3,30
TKİ kaçınıcı basamak tedavi?	I	46	%75,40
	II	14	%23,00
	III	1	%1,60
TKİ yan etki			
(-)		29	%47,50
(+)		32	%52,50
Karaciğer enzim yüksekliği		4	%12,50
Döküntü		28	%87,50
TKİ yan etkisi CTCAE grade			
Grade I		5	%16,10
Grade II		15	%48,4
Grade III		11	%35,50
T790M mutasyonu	(-)	48	%78,70
	(+)	13	%21,30
Osimertinib	(-)	48	%78,70
	(+)	13	%21,30
Son vizit ECOG	0	11	%18,00
	I	20	%32,80
	II	4	%6,60
	III	12	%19,70
	IV	4	%6,60
Progresyon	(-)	9	%14,80
	(+)	52	%85,20
Eksitus	(-)	21	%34,40
	(+)	40	%65,60

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Effects

Tablo 3. Takip süresi

	Minimum-maksimum	Medyan	Ortalama±SS / n (%)
Takip süresi (ay)	3,30-108,07	39,47	38,65±25,39

SS: Standart sapma

T790M mutasyonu olmayan grupta (40,5 ay) öngörülen sağkalım süresi T790M mutasyonu olan gruptan (86,8 ay) anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,05$) (Şekil 2, Tablo 7).

PS öngörmek için Cox regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı değişkenler Kaplan-Meier yöntemiyle incelendi.

Tek değişkenli modelde PS süresini öngörmeye yaşın, cinsiyetin, VKİ'nin, sigara kullanımının, tanı ECOG skorunun, EGFR mutasyon türünün, T790M mutasyonunun, osimertinib almasının, serum kreatinin değerinin, total bilirubin değerinin, 1. sıra KT durumunun, aldığı TKİ türünün, TKİ yan etkisinin, anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tek değişkenli modelde PS süresini öngörmeye TKİ başlandığında visseral metastazın, tanı evresinin, TKİ yan etkisinin, son vizit ECOG skorunun anlamlı etkisi gözlenmiştir ($p<0,05$).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde PS süresini öngörmeye TKİ başlandığında visseral metastazın, son vizit ECOG skorunun anlamlı-bağımsız etkisi gözlenmiştir.

TKİ başlandığında visseral metastaz olan grupta (15,1 ay) öngörülen PS süresi TKİ başlandığında visseral metastaz olmayan gruptan (31,2 ay) anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,05$) (Tablo 9, 10).

TKİ'lerin ayrı ayrı PS süreleri hesaplandığında erlotinib ile öngörülen PS 26 ay, afatinib ile 22,9 ay, gefitinib ile 48,1 ay olarak hesaplandı. Üç TKİ arasında PS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Osimertinib kullanan 13 hastanın 4'ünde takip süresi içinde progresyon geliştiği görüldü ve medyan PS süresi 18,5 ay olarak hesaplandı. Dokuz hasta osimertinib kullanmaya devam etmektedir.

TARTIŞMA

KHDAK'lerde sürücü mutasyonlara yönelik hedeflenebilir tedavilerin geliştirilmesi ile beraber günümüzde bu mutasyonların klinik önemi artmıştır. Günümüzde hedeflenebilir mutasyon olarak en sık görülen EGFR genindeki mutasyonlardır. Biz de çalışmamızda EGFR ekzon 19 ve ekzon 21 L858R mutasyonları olan KHDAK hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini ve bu özelliklerin PS ve GS sürelerine olan etkilerini inceledik.

Inoue ve ark.'nın⁴ 2016'da yayınladıkları TKİ ile tedavi edilmiş EGFR mutant KHDAK hastalarının ele alındığı ve 1660 Japon hastanın değerlendirildiği çalışmada bizim çalışmamıza benzer parametreler ele alınmıştır. Inoue ve ark.'nın⁴ yaptığı çalışmada medyan GS süresi 30,8 ay, medyan PS süresi 11,4 ay olarak tespit edilmişken bizim çalışmamızda öngörülen GS süresi 49,2 ay, öngörülen PS süresi 27,4 ay olarak hesaplanmıştır. Yine Inoue ve ark.'nın⁴ çalışmasında medyan tanı yaşı 67 idi. Çalışmamızda medyan tanı yaşı 63 olarak bulundu, ölen hastaların medyan tanı yaşı 66 iken hayatta olanların medyan tanı yaşı 59 idi ve yaşın mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$), Cox regresyon analizinde de literatür ile uyumlu olarak tanı yaşının GS öngörmeye anlamlı etkisi gözlemlendi. Inoue ve ark.'nın⁴ çalışmasında hastaların %66,7'si klinik olarak 4. evredeydi ve klinik evre ile hem tek değişkenli analizlerde hem çok değişkenli regresyon analizlerinde GS ve PS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştı. Bizim çalışmamızda, tanı anında hastaların %83,6'sı 4. evredeydi, kalanı takiplerinde metastatik evreye ilerlemişti. Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde literatürle uyumlu olarak klinik evrenin PS ile anlamlı ilişkisi saptandı ancak çok değişkenli

Tablo 4. Genel sağkalım ilişkisi

Genel sağkalım	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Tanı yaşı	1,03	1,00-1,06	0,027			
Cinsiyet	1,03	0,54-1,94	0,936			
VKİ	0,98	0,88-1,08	0,674			
Sigara kullanımı	0,82	0,42-1,60	0,553			
Tanıda ECOG	1,59	1,11-2,29	0,011			
EGFR mutant Ekzon 19	0,87	0,46-1,65	0,665			
EGFR mutant Ekzon 21	1,24	0,63-2,43	0,541			
EGFR mutant non-klasik	0,87	0,27-2,85	0,822			
Tanıda evre ameliyata uygun	0,38	0,15-1,00	0,050			
Tanıda evre metastatik	0,45	0,18-1,09	0,077			
Tanıda beyin metastazı	1,25	0,62-2,53	0,539			
Tanıda serum kreatinin	2,00	0,82-4,88	0,130			
Tanıda total bilirubin	0,74	0,16-3,45	0,700			
TKİ başladığında visseral metastaz	2,70	1,35-5,38	0,005	2,95	1,33-6,55	0,008
TKİ yan etki	0,93	0,50-1,74	0,813			
1. sıra KT	0,99	0,49-1,99	0,979			
Aldığı TKİ erlotinib	1,89	0,58-6,15	0,290			
Aldığı TKİ afatinib	0,98	0,30-3,22	0,972			
Aldığı TKİ gefitinib	0,96	0,50-1,85	0,907			
TKİ yan etki CTCAE grade	0,56	0,22-1,41	0,219			
T790M mutasyonu	0,23	0,07-0,76	0,015	0,15	0,03-0,68	0,013
Osimertinib	0,23	0,07-0,76	0,015			
Son vizit ECOG	1,59	1,23-2,05	0,000	1,54	1,17-2,03	0,002
Progresyon	29,2	1,04-823,7	0,048			

Cox regresyon (forward LR).

GA: Güven aralığı, KT: Kemoterapi, VKİ: Vücut kitle indeksi, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Effects

Tablo 5. TKİ'ler-GS süreleri

	Öngörülen sağkalım süresi (ay)	%95 GA	p
Erlotinib	47,0	36,9-57,0	0,295
Afatinib	36,4	24,0-48,9	
Gefitinib			
Toplam	49,2	39,4-59,0	

Kaplan-Meier (log-rank).

GA: Güven aralığı, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, GS: Genel sağkalım

analizlerde anlamlı olarak görülmedi. Ayrıca literatürden farklı olarak GS ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda TKİ'lerin sadece metastatik evrede verilmiş olmasının bu durumda etkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda, tanı anında bakılan ECOG performans skorunun Cox regresyon analizinde Inoue ve ark.'nın⁴ çalışması ile uyumlu olarak GS ile ilişkisi tek değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak çok değişkenli modelde anlamlı olarak

Tablo 6. Visseral metastaz-GS ilişkisi

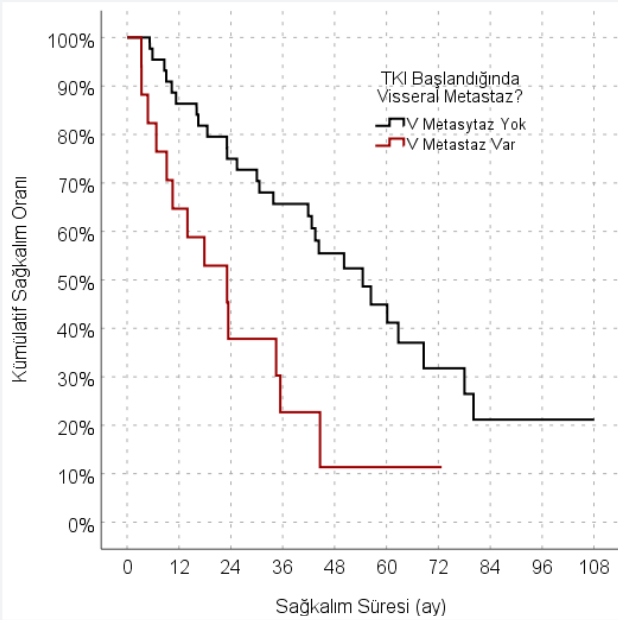
		Öngörülen sağkalım süresi (ay)	%95 GA	p
TKİ başladığında visseral metastaz?	Yok	56,0	44,7-67,2	0,003
	Var	26,2	15,3-37,2	
	Toplam	49,2	39,4-59,0	

Kaplan Meier (log-rank).

GA: Güven aralığı, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, GS: Genel sağkalım

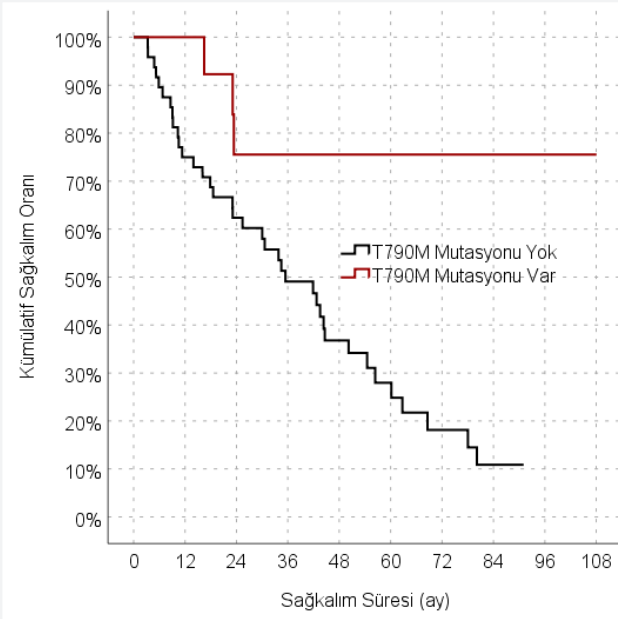
görülmedi, ayrıca PS ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Ancak son vizitte bakılan ECOG performans skorunun hem GS hem de PS ile ilişkisi tek ve çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu da klinik takipte performans skorunda kötüleşmenin prognoz açısından yol gösterici olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Inoue ve ark.'nın⁴ çalışmasında cinsiyet dağılımı %64,8 kadın, %35,2 erkek şeklindeydi. Bizim çalışmamıza alınan hastaların cinsiyet dağılımı da benzer şekilde %59'u kadın, %41'i erkek



Şekil 1. Visseral metastaz-GS ilişkisi

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, GS: Genel sağkalım



Şekil 2. T790M mutasyonu-genel sağkalım ilişkisi

şeklinde. Akciğer kanseri erkeklerde daha sık olsa da sürücü mutasyonu olan hastaların daha çok sigara içmeyen gruptan olması ve kadınların sigara tüketim oranının erkeklere kıyasla daha az olması ve de sonuç olarak EGFR mutant KHDAK'nin kadınlarda daha sık görülmesi verileri ile uyusmaktadır⁵⁻⁷. Lee ve ark.'nın⁸ 2015'te yayınladığı meta-analizde TKİ ile tedavinin kadınlarda erkeklerden daha fazla fayda sağladığı

Tablo 7. T790M mutasyonu-GS ilişkisi

		Öngörülen sağkalım süresi (ay)	%95 GA	p
T790M mutasyonu	Yok	40,5	32,1-48,8	0,008
	Var	86,8	65,8-107,8	
	Toplam	49,2	39,4-59,0	
Kaplan Meier (log-rank). GS: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı				

ve %27 daha uzun PS sağladığı belirtilmiştir (10 ay-11,8 ay). Ancak 2012 yılında yayınlanan EURTAC çalışmasında kadın ve erkek cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir⁹. Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin mortalite ve GS ile ve de PS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ren ve ark.'nın¹⁰ 2012'de yayınladığı 3.688 hasta ile yapılan meta-analizde EGFR mutasyonunun sigara öyküsü olmayan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Lee ve ark.'nın¹¹ 2010'da yayınladığı 324 Koreli hasta ile yaptığı çalışmada 25 paket-yıldan daha az sigara kullanımı olan hastalarda EGFR mutasyonunun daha sık görüldüğü ve kadınlarda daha sık olduğu belirtilmiştir. Yine Lee ve ark.'nın¹² 2010'da yayınladığı çalışmada pasif sigara içicilerinde dahi EGFR mutasyonu görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir. Lee ve ark.'nın⁸ 2015'te yayınladığı meta-analizde TKİ ile tedavinin hiç sigara içmeyenlerde daha önce sigara içmiş ve halen içiyor olanlardan %36 daha çok fayda sağladığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ele alınan hastaların literatüre uygun olarak %50,8'inin hiç sigara içmediği, %23'ünün sigarayı bırakmış olduğu, %13,1'inin aktif içici olduğu görüldü. %13,1'inin ise sigara ile ilişkili verilerine ulaşılamadı. Sigara içiminin mortalite, GS ve PS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürden ayrıran bu durumun çalışmamızdaki sigara verisine ulaşamayan hastalardan kaynaklı olduğu düşünüldü.

Jiang ve ark.'nın¹³ 2017'de yayınladıkları çalışmada EGFR mutant TKİ kullanılan KHDAK hastalarında karaciğer metastazının daha kısa PS süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7,5 ay-11,8 ay). Luo ve ark.'nın¹⁴ 2022'de yayınladıkları çalışmada EGFR mutant KHDAK hastalarında kemik, karaciğer ve sürrenal bez metastazlarının mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir. Çalışmamızda TKİ başlandığında 17 hastada visseral metastaz mevcuttu (%27,9). Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde visseral metastaz ile GS ve PS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. TKİ başlandığında visseral metastaz olan grupta öngörülen sağkalım süresi TKİ başlandığında visseral metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha kısaydı (26,2 ay vs 56 ay). TKİ başlandığında visseral metastaz olan grupta öngörülen PS süresi TKİ başlandığında visseral metastaz olmayan gruptan anlamlı olarak daha kısaydı (15,1 ay vs 31,2 ay).

Tablo 8. Progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Progresyonsuz sağkalım	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Tanı yaşı	1,01	0,99-1,04	0,206			
Cinsiyet	1,06	0,61-1,86	0,827			
VKİ	0,96	0,87-1,05	0,346			
Sigara kullanımı	0,97	0,54-1,75	0,929			
Tanıda ECOG	1,17	0,84-1,63	0,368			
EGFR mutant Ekzon 19	1,36	0,76-2,44	0,297			
EGFR mutant Ekzon 21	0,68	0,36-1,28	0,234			
EGFR mutant non-klasik	1,11	0,39-3,12	0,843			
Tanıda evre operabl	0,39	0,17-0,89	0,024			
Tanıda evre metastatik	0,42	0,19-0,90	0,026			
Tanıda beyin metastazı	1,31	0,71-2,41	0,381			
Tanıda serum kreatinin	1,46	0,61-3,51	0,398			
Tanıda total bilirubin	0,93	0,25-3,44	0,917			
TKİ başladığında visseral metastaz	2,22	1,19-4,14	0,012	2,19	1,12-4,31	0,022
TKİ yan etki	1,11	0,64-1,92	0,705			
1. sıra KT	0,68	0,35-1,30	0,241			
Aldığı TKİ erlotinib	1,50	0,60-3,77	0,391			
Aldığı TKİ afatinib	0,84	0,30-2,34	0,736			
Aldığı TKİ gefitinib	0,90	0,52-1,55	0,697			
TKİ yan etki CTCAE grade	0,40	0,16-0,95	0,038			
T790M mutasyonu	1,63	0,86-3,07	0,135			
Osimertinib	1,63	0,86-3,07	0,135			
Son vizit ECOG	1,38	1,11-1,71	0,004	1,37	1,10-1,71	0,006

Cox regresyon (forward LR).

GA: Güven aralığı, KT: Kemoterapi, VKİ: Vücut kitle indeksi, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Effects

Tablo 9. TKİ'ler-PS süreleri

	Öngörülen progresyonsuz sağkalım süresi (ay)	%95 GA	p
Erlotinib	26,0	19,6-32,3	0,581
Afatinib	22,9	12,9-32,8	
Gefitinib	48,1	0,0-103,4	
Toplam	27,4	20,9-33,9	

Kaplan-Meier (log-rank).

GA: Güven aralığı, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, PS: Progresyonsuz sağkalım

Tablo 10. Osimertinib PS

Osimertinib kesilme	Minimum-Maksimum	Medyan	Ortalama±SS / n (%)	
(-)			9	%69,2
(+) Progresyon			4	%30,8
PS	3,27-91,03	18,57	24,00±19,21	

PS: Progresyonsuz sağkalım, SS: Standart sapma

Çalışmamızda tanı anında hastaların %31,1'inde beyin metastazı mevcuttu. Tanı anında beyin metastazı olması ile GS ve PS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ouyang ve ark.'nın¹⁵ 2020'de yayınladıkları çalışmada 99 hastanın izleminde saptanan metakron (primer tümörün tanısından >6 ay sonra ortaya çıkan) beyin metastazlarının senkron beyin metastazlarından daha kısa GS ve PS sürelerine sahip olduğu (22,1 ay vs 30,3 ay) ve beyin metastazının en önemli prognostik faktör olduğu ve metakron beyin metastazlarının daha agresif tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda metakron beyin metastazları ayrıca incelenmemiştir, bu konuda ayrıca bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Maemondo ve ark.'nın¹⁶ 2010'da yayınladıkları çalışmada TKİ kullanımı sonrası en sık yan etkinin %71,1 ile deride döküntü olduğu belirtilmiştir. LUX-Lung 3 ve LUX-Lung 6 çalışmalarında da hastalarda en sık görülen yan etkilerin deri döküntüsü olduğu belirtilmiştir (%16-15)¹⁷. Çalışmamızda hastaların %52,5'inde TKİ kullanımına bağlı yan etkiler görüldü, literatürle uyumlu olarak en sık deri üzerine yan etkiler görüldü (%87,5) ve bunların %48,4'ü grade 2 yan etkilerdi. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle TKİ kesilmediği görüldü.

Lee ve ark.'nın⁸ 2015'te yayınladığı meta-analizde TKİ ile tedavinin ekzon 19 mutasyonu olanlarda ekzon 21 mutasyonu olanlardan daha çok faydası olduğu, TKİ ile tedavi sonrası ekzon 19 mutasyonu olanlarda ekzon 21 mutasyonu olanlara kıyasla daha uzun GS tespit edildiği ve ekzon 19 mutasyonu olup TKİ ile tedavi edilmeyen hastaların ekzon 21 mutasyonu olanlara kıyasla daha kötü prognozu olduğu belirtilmiştir. Ekzon 21 mutasyonu olup TKİ ile tedavi edilenlerin ekzon 19 mutasyonu olup TKİ ile tedavi edilenlerden daha kısa PS'ye sahip olduğu belirtilmiştir. Farklı birçok çalışmada da aynı şekilde ekzon 19 mutasyonu olan hastalarda ekzon 21 mutasyonu olanlara kıyasla daha uzun PS olduğu belirtilmiştir. 2015'te yayınlanan LUX-Lung 3 ve 6 çalışmalarında ekzon 19 mutant hastalarda afatinib ile KT kullanımı kıyaslandığında afatinib alan hastalarda anlamlı olarak daha uzun GS elde edildiği ancak ekzon 21 mutant olan hastalarda anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir¹⁷⁻²². Ancak LUX-Lung 7 çalışmasında ekzon 19 ile ekzon 21 arasında PS açısından anlamlı fark bulunmamıştır²³. Çalışmamızda hastaların %65,6'sında ekzon 19 mutasyonu, %26,2'sinde ekzon 21 mutasyonu görülürken %8,2 hastada bunların dışındaki non-klasik mutasyonlar görüldü ve ekzon 19 ile ekzon 21 mutasyonları arasında GS ve PS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

2011'de yayınlanan OPTIMAL çalışmasında EGFR mutant hastalarda 1. sıra tedavi olarak erlotinib ve kemoterapi karşılaştırılmış ve erlotinib alan hasta grubunda anlamlı olarak daha uzun PS saptanmıştır (13,1 ay-4,6 ay)¹⁸. 2015'te yayınlanan LUX-Lung 3 ve LUX-Lung 6 çalışmalarında afatinib ve pemetrekset-cisplatin tedavileri kıyaslanmış ve GS açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ancak ekzon 19 mutant alt grup ayrıca ele alındığında her iki çalışmada da afatinib alan grupta daha uzun GS sağlandığı belirtilmiştir¹⁷. Çalışmamızda hastaların %75,4'ü ilk tedavi olarak TKİ almışken %24,6'sı daha önce KT almıştı. 1. sıra KT alan ve almayan grup arasında GS ve PS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun KT alan gruptaki hastaların çoğunun EGFR mutasyon sonucu beklenirken KT almış olması ve mutasyon saptandıktan sonra KT tamamlanmadan TKİ tedavisine geçiş yapılmış olması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Liang ve ark.'nın²⁴ 2014'te yayınladıkları EGFR mutant hastalarda erlotinib, gefitinib, afatinib ve icotinib kullanımını karşılaştırdıkları 1.821 hasta ile yapılan meta-analizde bu 4 TKİ arasında GS ve PS açısından herhangi bir anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak erlotinib, gefitinib ve afatinib arasında GS ve PS açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

2021 yılında yayınlanan EGFR mutant hastalarda 1. sıra tedavi olarak 3. nesil EGFR TKİ olan osimertinib ile 1. nesil EGFR TKİ'lerin kullanılmasının karşılaştırıldığı FLAURA çalışmasında

osimertinib grubunda anlamlı olarak daha uzun PS (18,9 ay-10,2 ay) ve daha uzun GS (38,6 ay-31,8 ay) sağlandığı belirtilmiştir²². Lee ve ark.'nın³ 2021'de yayınladıkları çalışmada da 1. sıra osimertinib alan hastalarda diğer TKİ grubuna göre daha uzun PS sağlandığı, GS açısından farklılık görülmediği ancak afatinib ile tedaviye başlanarak progresyon sonrası osimertinibe geçilen hastalarda 1. sıra osimertinib alanlarla benzer PS sürelerinin görüldüğü belirtilmiştir. Luo ve ark.'nın¹⁴ 2022'de yayınladıkları çalışmada 1. sıra tedavi olarak 1. nesil TKİ alan EGFR mutant KHDAK hastalarında T790M mutasyonu olsun veya olmasın osimertinib kullanımının mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir. Ülkemizde SUT kuralları gereği TKİ altında progresyon görülüp T790M mutasyonu pozitif saptanmayan hastalarda osimertinib kullanılmadığı için çalışmamızda 1. sıra osimertinib alan hasta yoktur. Çalışmamızda osimertinib kullanılan hastalar ile kullanılmayanlar arasında literatür ile benzer olarak mortalite ve GS açısından anlamlı fark saptandı ancak farklı olarak PS açısından anlamlı fark saptanmadı. 1. nesil ve 2. nesil TKİ'lerin kendisinden sonra verilen sistemik tedavilerin PS sürelerini olumsuz etkilememesi ve osimertinibin 1. ve 2. nesil TKİ'ler sonrası kullanımlarında ara tedavide KT'nin de kullanılması nedeniyle osimertinibin PS süresini beklenenden daha kısa tespit ettik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Osimertinib alan hasta sayısının da az olması çalışmamızın sınırlayıcı kısımlarındandır ve osimertinib alan ve almayan hastalar arasında PS açısından anlamlı fark saptanmaması bilimsel olarak düşük kanıt düzeyindedir ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde güvenilirliği düşüktür. Çalışmamızdaki hasta sayısının görece olarak az olması birinci basamakta dünyada klasik olarak kullanılan TKİ'lerin tümünün kullanılmamış olması ve retrospektif olması çalışmamızın öne çıkan limitasyonlarıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda; GS üzerinde yaşın, tanı ve son vizitteki ECOG performans skorunun, TKİ başlandığında visseral metastazın, T790M mutasyonunun ve dolayısıyla osimertinib kullanımının anlamlı etkisi görülmüştür, PS üzerinde ise TKİ başlandığında visseral metastazın, tanı evresinin, son vizitteki ECOG performans skorunun anlamlı etkisi görülmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu tez çalışması Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.02.2023 tarihli ve E-83045809-604.01.01-620248 sayılı kararı ile tıbbi etiğe ve Helsinki İnsan Hakları Beyannamesi'ne uygun bulunmuştur.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.S.D., Dizayn: N.S.D., Veri Toplama veya İşleme: B.E., Analiz veya Yorumlama: B.E., N.S.D., Literatür Arama: B.E., Yazan: 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

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):192-237.
- Lee CS, Ahmed I, Miao E, Chung S, Patel K, Kohn N, et al. A real world analysis of first line treatment of advanced EGFR mutated non-small cell lung cancer: A multi-center, retrospective study. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28:1140-51.
- Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:462-7.
- Horn L, Lovely CM. Neoplasms of the Lung. In: Jameson JL (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. United States of America: McGraw Hill Education; 2018;537-52.
- Shim HS, Lee DH, Park EJ, Kim SH. Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1329-34.
- Sakurada A, Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: impact of primary or secondary mutations. *Clin Lung Cancer.* 2006;7(Suppl 4):138-44.
- Lee CK, Wu YL, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33:1958-65.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
- Ren JH, He WS, Yan GL, Jin M, Yang KY, Wu G. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer among smokers and non-smokers: a meta-analysis. *Environ Mol Mutagen.* 2012;53:78-82.
- Lee YJ, Shim HS, Kang YA, Hong SJ, Kim HK, Kim H, et al. Dose effect of cigarette smoking on frequency and spectrum of epidermal growth factor receptor gene mutations in Korean patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1937-44.
- Lee YJ, Cho BC, Jee SH, Moon JW, Kim SK, Chang J, et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:487-92.
- Jiang T, Cheng R, Zhang G, Su C, Zhao C, Li X, et al. Characterization of Liver Metastasis and Its Effect on Targeted Therapy in EGFR-mutant NSCLC: A Multicenter Study. *Clin Lung Cancer.* 2017;18:31-9.
- Luo YH, Liu H, Wampfler JA, Tazelaar HD, Li Y, Peikert T, et al. Real-world efficacy of osimertinib in previously EGFR-TKI treated NSCLC patients without identification of T790M mutation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148:2099-114.
- Ouyang W, Yu J, Zhou Y, Xu Y, Li J, Gong J, et al. Metachronous Brain Metastasis in patients with EGFR-mutant NSCLC indicates a worse prognosis. *J Cancer.* 2020;11:7283-290.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-8.
- Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.
- Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:3908-14.
- Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1454-66.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-25.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-89.
- Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One.* 2014;9:e85245.



Özel Takip Gerektiren İki Olguda Yalancı Tiroid Stimulan Hormon Yüksekliği

Falsely Elevated Thyroid Stimulating Hormone in Two Cases Requiring Special Follow-up

İD Serpil YANIK ÇOLAK¹, İD Eray ÖZGÜN², İD Burak ANDAÇ¹, İD Mine OKUR¹, İD Buket YILMAZ BÜLBÜL¹, İD Mehmet ÇELİK¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

"Uyumsuz tiroid stimüle edici hormon (TSH)" terimi, klinik bulgularla ve serbest T3/T4 düzeyleriyle uyumlu olmayan TSH yüksekliğini ifade eder. TSH üreten hipofiz tümörleri, tiroid hormon direnci, makro-TSH ve antikor interferansı gibi çeşitli durumlar buna neden olabilir. Macro-TSH, başta IgG olmak üzere immünoglobulinler ile TSH'nin kompleks oluşturarak kanda uzun süre yüksek olarak ölçülmesi durumudur. Ancak hastalar klinik olarak ötiroiddir; çünkü makro-TSH biyoaktif bir kompleks değildir. Hastaları gereksiz veya yüksek doz levotiroksin tedavisinden korumak için hatalı TSH yüksekliğini dışlamak önemlidir. İlk olgumuzda yardımcı üreme teknikleri tedavisi sırasında subklinik hipotiroidi saptanan ve levotiroksin başlanan bir olguyu sunduk. Diğer olgumuz, opere papiller tiroid kanseri hastasıydı. Her iki olguda da, levotiroksin dozu artırılmış olmasına rağmen, artan serbest T3/T4 seviyelerine yetersiz TSH yanıtı, uyumsuz TSH yüksekliğini akla getirmiştir. Laboratuvar interferansını değerlendirmek için polietilen glikol (PEG) ile çöktürme metodu kullanıldı. PEG sonrası TSH recovery oranları sırasıyla %0,96 ve %21 olup, makro-TSH tanısını desteklemekteydi. Her iki olgumuzda da, yüksek levotiroksin dozunun neden olabileceği tirotoksikozun önlenmesinde makro-TSH'nin saptanması önem arz etmekteydi. Ayrıca, ilk olguda infertiliteye yönelik tedavide gecikmenin önüne geçilmiş oldu.

Anahtar Kelimeler: Makro-TSH, subklinik hipotiroidizm, polietilen glikol çöktürme yöntemi, interferans, heterofil antikor

ABSTRACT

"Inappropriate thyroid stimulating hormone (TSH)" refers to an elevation in TSH levels that does not match the clinical findings and free T3 and free T4 levels. Several conditions can cause this, such as pituitary tumors that produce TSH, resistance to thyroid hormones, macro-TSH, and antibody interference. Macro-TSH is a condition that causes TSH to be measured high in the blood for a long time by forming a complex with immunoglobulins, mostly IgG. However, patients are clinically euthyroid because macro-TSH is not a bioactive complex. It is essential to exclude the diagnosis of falsely elevated TSH to protect patients from unnecessary or high-dose levothyroxine therapy. In our first case, we presented a patient in whom subclinical hypothyroidism was detected during in vitro fertilization treatment, and levothyroxine was started. The other case was an operated papillary thyroid cancer patient. In both cases, although the dose of levothyroxine was increased, insufficient TSH response to increased fT4/fT3 levels suggested inappropriate TSH elevation. The polyethylene glycol (PEG) precipitation method was used to detect the assay variability. TSH recovery after PEG was 0.96% and 21%, respectively, supporting the diagnosis of macro-TSH. In both cases, detecting Macro-TSH was crucial in preventing thyrotoxicosis caused by excessive levothyroxine dosage. In addition, delay in treatment for infertility was prevented in the first case.

Keywords: Macro-TSH, subclinical hypothyroidism, polyethylene glycol precipitation method, interference, heterophilic antibody

GİRİŞ

Uyumsuz tiroid stimüle edici hormon (TSH) terimi, klinik bulgular ve serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4) düzeyleri ile

uyumlu olmayan TSH yüksekliğini tanımlar¹⁻³. TSH üreten hipofiz adenomları (TSHoma), tiroid hormon reseptör direnci (RTH), makro-TSH ve endojen antikorların etkileşimi bu duruma neden olabilir⁴. Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serpil YANIK ÇOLAK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 531 690 57 69 **E-posta:** serpilynk@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3602-7697

Geliş tarihi/Received: 20.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.05.2023



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

gereken ilk durum klinik bulguların varlığıdır. Tirotoksikoz semptom ve bulgularının varlığında öncelikle TSHoma ve RTH düşünülmelidir. Ancak RTH'de mutasyon alt tipine bağlı olarak hipotiroidi ile de karşımıza çıkabilir. Bazen RTH'li hastalarda her iki durumun semptomları birlikte görülebilir. Ayrıca TSHoma ve RTH ayırıcı tanısında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TR- β mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite düzeyi, tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyon testi ve t3 supresyon testi ileri tetkik olarak yapılmaktadır^{5,6}.

Hipotiroidi semptomlarının yokluğunda, makro-TSH ve endojen antikörlerin interferansı gibi yalancı TSH yüksekliği yapabilecek durumlar daha nadir nedenler olarak düşünülmelidir. Endojen antikörlerin interferansı kavramı, bir hastanın numunesinde tahlil antikörlerine bağlanarak yanlış sonuçlara neden olan antikörler bulunduğu şüphelenildiğinde kullanılır⁷. İmmünoassaylerde interferansa neden olan üç tür endojen antikör vardır: Otoantikörler, heterofilik antikör ve antianimal antikör⁸. Makro-TSH, çoğunlukla immünoglobulin G (IgG) olmak üzere anti-TSH antikörleri ile kompleks oluşturan büyük miktarda monomerik TSH'den kaynaklanır^{9,10}. Makro-TSH en az 150 kDa'dır ve muhtemelen dolaşımda birikerek TSH seviyelerinin yanlışlıkla arttığını gösteren ölçümlere neden olur^{9,11,12}. Bu molekül biyoaktif değil immünoreaktiftir. Tiroid hastalıklarının doğru teşhisini, uygun tedaviyi ve levotiroksinin aşırı tedavisinin olumsuz etkilerinin önlenmesini sağlamak için laboratuvar interferanslarının belirlenmesi çok önemlidir.

Bu makalede, tedavi planlamaları ve takipleri için TSH düzeyi çok önemli olan iki olguyu sunuyoruz. İlk olgu, tedavisi gören bir kadın hastayı içerirken, ikinci olgu cerrahi sonrasında TSH supresyon tedavisi alması gereken papiller tiroid kanserli bir hastadır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Otuz iki yaşında kadın hasta IVF tedavisi sırasında yapılan testlerde TSH: 25 μ U/mL (referans aralığı: 0,27-4,20), fT4: 1,3 ng/dL (referans aralığı: 0,93-1,7) fT3: 2,6 pg/mL (referans aralığı: 2,0-4,4) saptanması üzerine kliniğimize sevk edildi. Tiroid fonksiyon bozukluğuna dair herhangi bir belirti veya semptom ve kişisel veya ailesel tiroid veya otoimmün bozukluk öyküsü yoktu. Hastanın kontrol muayenesinde TSH: 14,8 μ U/mL, fT4: 1,41 ng/dL ve fT3: 2,8 pg/mL olarak saptandı. Anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz negatif bulundu. Tiroid ultrasonografi paterni normaldi. Hastanın gebelik planı vardı. Levotiroksin 1,25 mcg/kg dozunda başlandı. Altı hafta sonra TSH: 11,1 μ U/mL, fT4: 1,56 ng/dL ve fT3: 3,21 pg/mL olarak saptandı. Hastanın levotiroksin dozu 1,6 mcg/kg olarak ayarlandı. Bir ay sonraki kontrol muayenesinde TSH: 10,2 μ U/mL, fT4: 1,68 ng/dL ve fT3: 3,70 pg/mL olarak saptandı. Levotiroksin dozu artırılmasına rağmen fT3 ve fT4 düzeylerindeki artışa yeterli TSH

yanıtı elde edilemedi. Hastanın ilaç uyumu vardı. Levotiroksin ile etkileşime girecek herhangi bir ilaç kullanımı olmamıştır. Malabsorpsiyonu düşündürecek herhangi bir laboratuvar veya klinik bulgu yoktu. Romatoid faktör negatifti. Tanıdan beri klinik olarak ötiroid olan hastanın ayırıcı tanısında laboratuvar interferansını dışlamak ve monomerik TSH taraması için polietilen glikol (PEG) çöktürme testi uygulandı. PEG sonrası TSH recovery %0,96 idi (Tablo 1).

Olgu 2

Otuz bir yaşında erkek hasta total tiroidektomi operasyonu sonrası takip için kliniğimize sevk edildi. Patoloji sonucu kapsüllü foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (pT1bNx Mx) olarak raporlandı. Ameliyat sonrası laboratuvar değerlendirme sonuçları aşağıdaki gibiydi: TSH: 30,8 μ U/mL, fT4: 0,05 ng/dL ve fT3: 1,32 pg/mL. Levotiroksin tedavisine 1,6 mcg/kg/gün dozunda başlandı. Altı hafta sonraki takip değerlendirmesinde TSH: 27,5 μ U/mL, fT4: 1,32 ng/dL ve fT3: 2,1 pg/mL olarak tespit edildi. Bu nedenle levotiroksin dozu 1,9 mcg/kg/güne yükseltildi. Bir ay sonra TSH: 15,0 μ U/mL fT4: 1,34 ng/dL, fT3: 2,2 pg/mL olarak tespit edildi. TSH düzeyindeki supresyonun fT4/fT3 düzeylerindeki artışla yeterli korelasyon göstermemesi nedeniyle hastanın ayırıcı tanısında makro-TSH düşünüldü. Hasta daha önce diğer olası nedenler açısından değerlendirildi. Hastanın ilaç uyumu vardı. Malabsorpsiyonu düşündürecek herhangi bir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktu. Romatoid faktör negatifti. Hastaya PEG çöktürme testi yapıldı (Tablo 1). PEG sonrası TSH recovery oranı %21 idi.

PEG sonrası recovery oranları her iki hastada da makro-TSH olduğunu gösterdi. PEG ile çöktürme sonrası monomerik TSH seviyeleri normal olduğu için, TSHoma ve RTH gibi olası tanımlar ekarte edildi. Sonuç olarak, hipofiz MRG, TR- β mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite seviyesi değerlendirmesi, TRH stimülasyon testi ve t3 supresyon testleri gibi ileri testlerin yapılmasına gerek kalmadı. Ayrıca, endojen antikörler hastalarımızda test interferansı olarak yalancı yüksek TSH sonuçlarına neden olmuş olabilir ve PEG çöktürme de bu antikörleri çöktürmüş olabilir. Her durumda, PEG sonrası saptanan monomerik TSH klinik yaklaşımımızı belirlemektedir. İlk olguda, hastamızın monomerik TSH seviyesi IVF'ye girmeden önce hedef değerdedi (TSH <2,5), bu nedenle mevcut levotiroksin tedavi dozuna devam edildi. İkinci olguda ise levotiroksin supresyon dozu

Tablo 1. PEG çöktürme

	TSH konsantrasyonu (μ U/mL) PEG öncesi	TSH konsantrasyonu (μ U/mL) PEG sonrası	Recovery oranı (%)
Olgu 1	12,5	0,12	0,96
Olgu 2	15,24	3,16	21

PEG: Polietilen glikol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

ft4'ü 1/3 üst sınırında olacak şekilde ayarlandı ve hastanın takibi sırasında herhangi bir nöks gözlenmedi.

PEG Çöktürme

Hastaların serum örnekleri eşit hacimlerde %25'lik PEG 6000 (Sigma, damıtılmış suda çözölmüş) çözeltisi ve eşit hacimlerde damıtılmış su (kontrol olarak) ile karıştırıldı. Karışımlar 10000 g'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar TSH analizi için toplandı. TSH seviyeleri Roche E801 analizöründe orijinal kitleri kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçöldü ve sonuçlar iki ile çarpılarak (dilüsyon faktörü) verildi. Recovery (%) oranları aşağıdaki formöl kullanılarak hesaplandı: Recovery %=(PEG ilavesinden sonra ölçölen TSH değeri/distile su ilavesinden sonra ölçölen TSH değeri)×100. Kırtan düşük bir recovery oranı, immünoglobulinler gibi yüksek moleköler ağırlıklı proteinleri düşöndürmektedir⁴. Literatürdeki olgu raporlarında, PEG çöktürme sonra TSH recovery %25'ten az olmuştur¹⁰. Sadece iki olguda geri kazanımlar %50 civarındadır^{13,14}. Sakai ve ark.'na⁴ göre, %40'tan düşük bir recovery oranı, immünoglobulin gibi yüksek moleköler ağırlıklı proteinleri düşöndürmektedir. Olgularımızı değerdendirmek için bu çalışmanın yöntemini ve kesim değerdelerini temel aldık.

Diğer Laboratuvar Testleri

Serum TSH, ft4, ft3, anti-tiroid peroksidaz testleri de Roche E801 analizöründe ECLIA yöntemi ile orijinal kitleri kullanılarak ölçöldü. Anti-tiroglobulin Siemens Immulite 2000 Xpi cihazında kemilüminesans immünoometrik yöntemle orijinal kiti kullanılarak ölçöldü. Romatoid faktör düzeyleri Roche C702 kimya analizörü ile orijinal kitleri kullanılarak değerdendirildi.

TARTIŞMA

Serum TSH seviyelerinin ölçümü, tiroid fonksiyon değerdendirme algoritmasında ilk adım testidir. TSH seviyelerinde bir artış varsa, bir sonraki adım ft4/ft3 seviyelerini kontrol etmek olmalıdır. Subklinik hipotiroidizm, normal serum ft4/ft3 seviyeleri ve yüksek serum TSH seviyeleri ile karakterizedir. Ayrıca, yüksek serum TSH konsantrasyonunun subklinik hipotiroidi tanımına tam olarak uymadığı çeşitli durumlar vardır. Bunlar arasında TSHoma, RTH ve zaman zaman TSH reseptörünün mutasyonları, tahlillerdeki değışkenlik, tiroid dışı hastalıktan iyileşme aşaması yer alır⁵.

TSHoma veya RTH hastalarında TSH yüksekliği genellikle yüksek serum ft4 ve/veya ft3 konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu olgunun teşhisi nispeten kolaydır, ancak bazen ft4/ft3 seviyeleri normal olabilir. Tirotoksikoz kliniğı TSHoma'nın yaygın bir semptomudur. Ayrıca, RTH'deki mutasyonun alt tipine bağılı olarak hipertiroidizm veya hipotiroidizm semptom ve bulguları görölabilir. Tanılarımızı doğrulamak için, uygunsuz

TSH yükselmesine yol açabilecek tahlil değışkenliğini önlemek amacıyla laboratuvar testleri yapıldı. Her iki olguda da PEG çöktürme sonrasında normal monomerik TSH seviyeleri bulundu, bu da TSHoma ve RTH tanılarını dışladı. Sonuç olarak, hipofiz görüntölleme, genetik mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite seviyesi, TRH stimölasyon testi ve t3 supresyon testi gibi ileri testlere gerek duyulmadı.

Endojen antikorlar (otoantikorlar, heterofilik antikor ve hayvan/insan anti-fare antikorları), romatoid faktör ve makro-TSH ile etkileşim ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır¹⁵. TSH, böbrek tarafından kolayca filtre edilen 28 kDa'lık küçük bir biyoaktif hormondur, makro-TSH ise en az 150 kDa'lık büyük bir moleküldür ve muhtemelen dolaşımda birikerek TSH seviyelerinin yanıışlıkla arttığını gösteren ölçömlere neden olur^{9,11,12}. Makro-TSH'nin önde gelen nedeni olarak IgG'nin TSH'ye bağlanması bildirilmiştir^{12,16}. Makro-TSH biyoaktif değil immünoreaktiftir. Makro-TSH'nin etiyojisi bilinmemektedir.

Makroprolaktinemi taraması için kullanılan PEG çöktürme yöntemi makro-TSH saptamasına da uyarlanmıştır⁹. Tipik olarak elde edilen recovery yüzdesi ile birden fazla PEG çöktürme prosedürü mevcuttur¹⁶. Makro-TSH ve endojen antikorların PEG ile çöktürölmesiyle monomerik TSH düzeylerine dair veri elde edilebilir. TSH recovery düşöксе, makro-TSH ve endojen antikorların interferansları akılda tutulmalıdır.

Makro-TSH prevalansı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte nadir bir durum olarak kabul edilmektedir. Hattori ve ark.⁹ yüksek TSH konsantrasyonları olan 681 hastayı değerdendirmiş; 681 serum örneğinden 11'inde (%1,61) makro-TSH tespit etmişlerdir. İsmail ve ark.¹⁷ çalışmalarında, 5.310 hastanın 6'sında endojen antikorlarla interferans nedeniyle yüksek TSH seviyeleri olduğunu bulmuşlardır. Bu 6 olgunun bazılarında makro-TSH nedeniyle yalancı TSH yüksekliği meydana gelmiş olabilir.

Olgularımızdan biri, literatürde IVF tedavisi sırasında tanı konulan ilk makro-TSH olgusudur. Subklinik hipotiroidi laboratuvar bulguları olan ve IVF planlanan kadınlar için levotiroksin replasmanı ile TSH<2,5 mU/L konsantrasyonuna ulaşılması önerilmektedir¹⁸. Ancak Makro-TSH varlığında hastalar gereksiz yere levotiroksin tedavisi alabilirler. Bu nedenle, özellikle klinik ve laboratuvar uyumsuzluk durumlarında makro-TSH tanısının konulması, IVF'nin geciktirilmemesi ve gebelik sırasında aşırı levotiroksin tedavisinin neden olduğu eksojen tirotoksikozdan anne ve fetüsün korunması açısından önemli olacaktır. Hattori ve ark.¹⁹, gereksiz tedaviden kaçınmak için subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasman tedavisi verilmeden önce makro-TSH'nin dışlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak her olguyu rutin olarak doğrulamak zordur. Ayrıca maliyet etkin de değildir. Bu nedenle, ayırıcı tanıda akılda tutulması

ve seçilmiş olgularda makro-TSH için ileri inceleme yapılması makul görünmektedir. Bizim olgumuzda ileri incelemeyi başlatan ipuçları, uygun levotiroksin tedavisine rağmen TSH düzeylerinin sürekli yüksek olması ve fT4 düzeyinin referans aralığının üst sınırına yakın olmasıydı. Ayrıca, malabsorpsiyon, ilaç uyumsuzluğu ve diğer ilaçlarla etkileşimlerin tümü ekarte edildi ve tanı anından itibaren hipotiroidizmin hiçbir klinik belirtisi yoktu. Literatürde IVF tedavisi sırasında makro-TSH varlığında tedavi takibi için bir kılavuz bulunmamakla birlikte, gebelik planlayan bireylerin TSH düzeylerine güvenilemeyeceğinden, IVF öncesi tedavi hedefi olarak fT4 düzeylerinin 1/3 üst sınırdan belirlenmesi makul bir yaklaşım olabilir.

Tiroid kanseri ve nodüler guatrı olan iki olgu sunumu dışında makro-TSH'li tiroidektomize hastalar hakkında veri bulunmamaktadır. Düşük riskli papiller tiroid karsinomu öyküsü olan bir kadın hastada makro-TSH mevcuttu²⁰. İkinci olgumuz, papiller tiroid kanseri ameliyatından sonra yetersiz TSH supresyonu nedeniyle tanı konulan ve literatürde bildirilen ikinci makro-TSH olgusudur.

TSH supresyonu ile takip edilen opere papiller tiroid kanseri olgularında, ötiroidizme ulaşmak için beklenenden daha yüksek bir levotiroksin dozu gerekiyorsa makro-TSH düşünülmelidir. Bu hastalarda levotiroksin doz ayarlamasına ilişkin kesin veriler bulunmamaktadır. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış levotiroksin dozu TSH baskılama tedavisinde ana faktördür. Bu gibi durumlarda levotiroksin replasman dozu, fT4 1/3 üst sınırında tutulacak şekilde belirlenebilir. Böylece hastalar eksojen hipertiroksinemiden korunmuş olur. Erişkinlerde bazı hastalarda makro-TSH kaybolup serum TSH düzeyi normale dönerken, bazı hastalarda makro-TSH 4 yıla kadar devam edebilir¹⁰. Makro-TSH'nin böbreklerden temizlenmesinin monomerik TSH'ye göre daha yavaş olduğu düşünüldüğünde, hastaların uzun süreli takibi gereklidir. TSH baskılanması ile gereksiz eksojen hipertiroksinemiden kaçınma arasındaki dengeyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, gebelik planlayan ve subklinik hipotiroidisi olan, klinik olarak ötiroid¹⁸ hastalarda ve hedeflenen TSH baskılanmasını sağlamak için beklenenden daha yüksek levotiroksin dozuna ihtiyaç duyan opere tiroid kanserli hastalarda yalancı TSH yüksekliği akılda tutulmalıdır.

Etik

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: S.Y.Ç., B.A., M.O., M.Ç., Konsept: S.Y.Ç., B.Y.B., M.Ç., Dizayn: S.Y.Ç., E.Ö., B.Y.B., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: S.Y.Ç., E.Ö., B.A., M.O., Analiz veya Yorumlama: S.Y.Ç., B.A., M.O., B.Y.B., M.Ç., Literatür Arama: S.Y.Ç., E.Ö., B.A., M.O., Yazan: S.Y.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

1. Kellogg MD, Law TC, Huang S, Rifai N. A girl with goiter and inappropriate thyroid-stimulating hormone secretion. Clin Chem. 2008;54:1241-4.
2. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev. 1993;14:348-99.
3. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Kronenberg HM Melmed S Polonsky KS Larsen PR eds. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier Philadelphia, PA, 2008;333-76.
4. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. Endocr J. 2009;56:435-40.
5. TEMD Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2023. 7. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2023.
6. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022. 16. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2022.
7. Bolstad N, Warren DJ, Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:647-61.
8. Emerson J, Keane KY. Endogenous Antibody Interferences in Immunoassays. Lab Med. 2013;44:69-73.
9. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83:923-30.
10. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-Thyrotropin Autoantibodies in Patients with Macro-Thyrotropin and Long-Term Changes in Macro-Thyrotropin and Serum Thyrotropin Levels. Thyroid. 2017;27:138-46.
11. Mendoza H, Connacher A, Srivastava R. Unexplained high thyroid stimulating hormone: a "BIG" problem. BMJ Case Rep. 2009;14:1474.
12. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1823-8.
13. Verhoye E, Van den Bruel A, Delanghe JR, Debruyne E, Langlois MR. Spuriously high thyrotropin values due to anti-thyrotropin antibodies in adult patients. Clin Chem Lab Med. 2009;47:604-6.
14. Vieira JG, Maciel RM, Hauache OM, Nishida SK, Boelter DM, Pinheiro MF. Valores inesperadamente elevados de TSH: a presença de formas de alto peso molecular ("macro TSH") deve ser investigada [Unexpected high values of TSH: the presence of high molecular weight forms (macro TSH) must be investigated]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:445-9.
15. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. Clin Chem. 1998;44:440-54.
16. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. Endocr Rev. 2018;39:830-50.

17. Ismail AA, Walker PL, Barth JH, Lewandowski KC, Jones R, Burr WA. Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem*. 2002;48:2023-9.
18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-89.
19. Hattori N, Aisaka K, Chihara K, Shimatsu A. Current Thyrotropin Immunoassays Recognize Macro-Thyrotropin Leading to Hyperthyrotropinemia in Females of Reproductive Age. *Thyroid*. 2018;28:1252-60.
20. Giusti M, Conte L, Repetto AM, Gay S, Marroni P, Mittica M, et al. Detection of Polyethylene Glycol Thyrotropin (TSH) Precipitable Percentage (Macro-TSH) in Patients with a History of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:460-5.

2023 Hakem İndeksi / 2023 Referee Index

Abdülkadir KAYA	Cem BAŞATAÇ	İlke ÖZER ASLAN
Abdullah BOZKURT	Cem ÇELİK	İlknur UCUZ
Abdullah SAKİN	Cem Zeki ESENYEL	İrem ATEŞ
Abdullah ŞUMNU	Cengiz GAZELOĞLU	İrfan ÇINAR
Abidin SEHİTOĞULLARI	Cihan KAYA	İsmail ACAR
Akça Toprak ERGÖNEN	Cihan ÖZGÜR	İsmail ÖZKAYA
Ali İhsan GEMİCİ	Çağrı DOĞAN	İstemi SERİN
Ali ŞEKER	Çoşkun BAKAR	Kemal KEF
Ali ŞİMŞEK	Damla BİNNETOĞLU	Kerem TEKE
Alkin ÇOLAK	Derya GÜNER	Kubilay KARABOYUN
Altemur KARAMUSTAFAOĞLU	Duygu KESKİN GÖKÇEELİ	Kübra USTAÖMER
Arzu AYRALER	Duygu KÖSE	Kürşat Rahmi SERİN
Aslı AKYOL GÜRSER	Elmas BEYAZYÜZ	Leman ŞENTURAN
Atakan TEKİNALP	Emel ALTUNCU	Levent CANSEVER
Atilla TOPÇU	Emre GÜNDÖĞDÜ	Leyla BOZATLI
Ayfer BECEREN	Ercan AKŞİT	Lora KOENHEMSI
Aygül ÇELTİK	Erdem BAGATUR	Mahmut BODUR
Ayhan AKÖZ	Erkut ÖZTÜRK	Mahmut Fırat KENANOĞLU
Ayhan ATIGAN	Erman ÇİLSAL	Mehmet Ali TALMAÇ
Ayhan ERALP	Evrin ŞENKAL	Mehmet BEŞİROĞLU
Ayhan SARITAŞ	Eyyüp ÇAVDAR	Mehmet Göktaş KILINÇARSLAN
Ayşegül CANSU	Fahri BAYIROĞLU	Mehmet Hamdi ŞAHAN
Ayşegül ÖZAKYOL	Fethiye KILIÇASLAN	Mehmet Turan İNAL
Aysel ÖZSABAN	Fettah EREN	Mehmet Ufuk ALUÇLU
Ayşin NALBANTOĞLU	Fevzi CELAYİR	Mehmet UYAR
Ayten ERAYDIN	Gamze VAROL	Merter YALÇINKAYA
Bahadır BATAR	Gökay TAYLAN	Mete GÜLER
Bahadır TURAN	Gökhan CANSABUNCU	Mevlut Tamer DİNÇER
Banu SARIFAKIOĞLU	Gökmen Umut ERDEM	Müberra KILIÇ
Barış YILBAŞ	Gülcan GÜCER ŞAHİN	Muhammed YAYLA
Başak BÜYÜK	Gülşah ELBÜKEN	Muhammet BEKÇİ
Batuhan ÜSTÜN	Gülsüm YİTİK TONKAZ	Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU
Beril KADIOĞLU	Hakan ÇAKIR	Murat MENGİ
Beyhan ÖZYURT	Hamdi ER	Müslüm TOPTAN
Bilger ÇAVUŞ	Hamit BAŞARAN	Mustafa CANKURTARAN
Birol OCAK	Hasan Cem AYKUTLU	Nafiye URGANCI
Bülent SÖNMEZ	Hasan KARANLIK	Naile Esra SAKA
Burak GÜNAYDIN	Hilal ERMİŞ	Nesibe Gül YÜKSEL ASLIER
Burcu TOKUÇ	Hüray KÖK	Neslihan EŞKUT
Cahit BAĞCI	Hüseyin ŞAHİN	Nur Güven ÖZDEMİR
Can SEVİNÇ	İlhan OCAKCIOĞLU	Nurten TÜRKEL KÜÇÜKMETİN
Cansın CEYLAN	İlkay ER	Nusret ERDOĞAN
Cansu ÇOBANOĞLU OSMANLI	İlke Evrim SEÇİNTİ	Onur BARAN

2023 Hakem İndeksi / 2023 Referee Index

Orhan AĞCAOĞLU

Özkan ALAN

Özlem KARAARSLAN CENGİZ

Pınar MUTLU

Pınar TARKUN

Pınar TOSUN TAŞAR

Rabia Gönül SEZER YAMANEL

Remzi ABALI

Salih TOKMAK

Samet ERİNÇ

Sami AÇAR

Savaş GÜZEL

Sedat YILDIZ

Selda Işık MERMUTLU

Sera Yiğiter ÇETİNGÖK

Sercan ERGÜN

Serdar BEKEN

Serdar EVMAN

Sevgin DEĞİRMENCİOĞLU

Songül BARLAZ US

Songül DOĞANAY

Süleyman SABAZ

Şevket Barış MORKAVUK

Şule KARABULUT GÜL

Tayfun ET

Tekin GÜNEY

Tuğba Nurcan YÜKSEL

Tülay DEMİRCAN ŞİRİNOĞLU

Yakup BOZKAYA

Yakup İRİAĞAÇ

Yasin ŞİMŞEK

Yıldız GÜRSEL ÜRÜN

Zafer DAĞTAŞ

Zeynep TOSUN

2023 Yazar İndeksi / 2023 Author Index

Abdullah BOZKURT.....	294	Burcu ÇEVRELİ.....	94
Abdurrahman BİLEN.....	42	Burcu GÜNAYDIN.....	322
Ahmet GÜLTEKİN.....	87	Burcu GÜNEYDAŞ YILDIRIM.....	346
Ahmet Onur KESKİN.....	276	Burcu KASAP.....	322
Ahmet Turan KAYA.....	370	Büşra AKPINAR.....	340
Ahmet Ziya BAYHAN.....	226	Büşra ALTIN.....	180
Ali Asgar YETKİN.....	42	Caner ARSLAN.....	328
Ali Kürşat TUNA.....	158	Cavidan ARAR.....	87
Ali Rıza KIZILER.....	328	Cem SÜER.....	334
Ali TAŞKIRAN.....	94	Cem YENER.....	240
Ali TURGUT.....	139	Cenk Murat YAZICI.....	202
Aliye ÇELİKKOL.....	12, 105	Cihangir AKYOL.....	61
Arzu MALAK.....	202	Cihangir KAYA.....	284
Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT.....	301	Çağatay OLTULU.....	193, 257
Aslı TAŞLIDERE.....	17	Çağrı DOĞAN.....	202
Atakan TEKİNALP.....	158	Çetin ÇELENK.....	301
Atakan TOPÇU.....	72	Çiğdem TEL.....	328
Ayhan Bülent ERKEK.....	61	Dilan ÇETİNAVCI.....	322
Ayhan ŞAHİN.....	87, 249	Dilara Fatma AKIN.....	1
Aylin BACAĞOĞLU.....	66	Duygu ARSLAN MEHDİYEV.....	231
Ayşe BOZKURT.....	284, 314	E. Füsün KARAŞAHİN.....	340
Ayşegül ERCAN.....	133	Ebru ESEN.....	61
Ayşegül KOÇ.....	163	Ebru Nevin ÇETİN.....	271
Aytül TURAN.....	145	Ebru ŞENOL.....	133
Bahattin Engin KAYA.....	158	Ece BAYDAR.....	12
Banu SARER YÜREKLİ.....	111	Eda YILMAZ.....	314
Barış EKİNCİ.....	385	Ekin Beyza KÖSE.....	346
Barış YÜKSEL.....	244	Elif ÇADIRCI.....	314
Başak BÜYÜK.....	118	Elif TAŞLIDERE.....	17
Batuhan İlber BAŞOL.....	105	Elvan BAKAR.....	193, 257
Belemir GÜLHAN.....	17	Emre BİLGİN.....	139
Bengül ÖZDEMİR.....	284	Enes ALTIN.....	202
Berk ARAPİ.....	328	Eray ÖZGÜN.....	395
Berna BOZKURT DUMAN.....	226	Ercan BABUR.....	334
Berna KARAKOYUN.....	244	Erdem Can TOPKAÇ.....	202
Birsen AYDEMİR.....	328	Erkan Melih ŞAHİN.....	363
Buket BAKIR.....	35	Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN.....	294
Buket YILMAZ BÜLBÜL.....	395	Evin KIRMIZITOPRAK.....	354
Burak ANDAÇ.....	395	Fadime CANBOLAT.....	94
Burak TAN.....	334	Fahriye KILINÇ.....	158
Burcu AKMAN.....	370	Faize YÜKSEL.....	66
Burcu ARSLAN BENLİ.....	226	Fatih DEMİRKAN.....	66
Burcu BEYAZGÜL.....	308	Fatih UĞUR.....	265

2023 Yazar İndeksi / 2023 Author Index

Fatma Behice CİNEMRE.....	328	Mert KUMBARACI	139
Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA	276	Mesut AKARSU	66
Feyyaz BARLAS	308	Mesut MUTLU	54
Filiz İZCİ	186	Metehan UZUN	118
Filiz KULACAOĞLU.....	186	Metin ASLAN.....	186
Fisun ŞENUZUN AYKAR.....	219	Mevlüt ÜNEŞ.....	219
Gönül KANIGÜR-SULTUYBEK.....	328	Mine DAĞGEZ	240
Gülgün UNCU	231	Mine OKUR.....	395
Günay NAHMADOVA.....	105	Mithat FAZLIOĞLU	127
Hacer ERGİN.....	271	Muhammet BOZOĞLAN.....	139
Hacı Mustafa ÖZDEMİR.....	207	Muharrem KANAR.....	207
Hakan DEMİR.....	226	Muharrem ÖNER.....	379
Hakan DURSUN	340	Murat AKGÜL.....	202
Halil GÜLLÜOĞLU	276	Murat ÖZDEMİR.....	111
Halime DAĞCI	294	Mürsel KARADAVUT.....	340
Hasan Armağan UYSAL.....	276	Mustafa ALTAŞ	22
Hasan Cem AYKUTLU	346	Mustafa Numan ERDEM.....	105
Hatice ÇALIŞKAN BURGUCU	22	Mustafa TOSUN.....	322
Hilal KOLSUZ	186	Mustafa UTLU	340
Hulusi Sıtkı DAYISOYLU	202	Mustafa YÜKSEL	244
Hülya ALBAYRAK	214	Nail PAKSOY	27
Hülya ELBE.....	17, 322	Nebi Serkan DEMİRCİ.....	385
Hüseyin ŞAHİN	105	Necmi CAM.....	207
Işık GÖRKER.....	346	Nezahat Kübra TÜFEKÇİOĞLU.....	118
İbrahim KILINÇ	158	Nezih Onur ERMERAK	244
İbrahim KORUK	308	Nigar VARDI	17
İlhan ONARAN	328	Nurcan BIÇAKÇI	105
İpek ERBARUT SEVEN	244	Nurcan DURSUN	334
İpek ÖZÖNDER ÜNAL.....	72	Nurhan SEYAHİ.....	27
Kadir Giray ERKAYMAN	314	Nuri Alper SAHBAZ	175
Kazım KÜÇÜKTAŞÇI.....	271	Nurten BAHTİYAR.....	328
Levent Cem MUTLU.....	48	Oğuzhan KESEN	226
Leyla BOZATLI	346	Onur BARAN.....	87, 249
Maide Sena CİVELEK.....	284	Onur BAYKARA.....	328
Makbule Cavidan ARAR.....	249	Onur RAİMOĞLU	214
Mehmet Akif AKINCI	294	Ömer Faruk KÜMBÜLOĞLU.....	207
Mehmet ALBAYRAK	152, 265	Ömer KARAŞAHİN	219
Mehmet Çağlar TORUNLAR	139	Özcan ÇENELİ.....	158
Mehmet ÇELİK	395	Özer MAKAY	111
Mehmet ERDOĞAN	111	Özgür KIZILCA.....	80
Mehmet Rıza ALTIPARMAK	27	Özlem ÖZDEMİR.....	66
Melek AKINCI.....	193, 257	Özlem ŞAHİN.....	271
Meltem YILMAZ.....	48	Özmert M.A. ÖZDEMİR.....	271

2023 Yazar İndeksi / 2023 Author Index

Pınar TOSUN TAŞAR.....	66, 219, 340	Songül AKSOY.....	180
Rabia KURT TOKPINAR.....	334	Suat SİNCAN.....	145
Rahime Merve YANIKER.....	105	Sümeyye ÇALLI.....	186
Rauf HAMİD.....	328	Şahin BEDİR.....	111
Rüstem Anıl UĞAN.....	314	Şeyma KARATEKİN.....	133
Saliha BAYKAL.....	80	Şiyar ERSÖZ.....	61
Sami AÇAR.....	175	Taha TAVACI.....	284
Sedat KARADEMİR.....	66	Tarkan ÜNEK.....	66
Sedef DURAN.....	363	Timuçin ÇİL.....	226
Sedef Hande AKTAŞ.....	1	Tolga KÖŞECİ.....	226
Seher CAN.....	363	Tuba ÖNER.....	328
Selçuk ŞEBER.....	12	Tuğba Nurcan YÜKSEL.....	284
Semra DELİBALTA.....	301	Tülay ORTABAĞ.....	354
Sena Nur YÜCELLİ.....	94	Tunç LAÇİN.....	244
Sera ÇETİNGÖK.....	54	Utku Begüm ÖZTÜRKLER ÇAKIR.....	363
Sercan BIÇAKÇI.....	105	Vadym ZHAMİLOV.....	139
Serdar ATA.....	226	Yağmur SEVER FİDAN.....	186
Serhat ÖRÜN.....	105	Yalçın HACIOĞLU.....	328
Serkan ŞERAMET.....	202	Yeşim ERTAN.....	111
Serpil YANIK ÇOLAK.....	395	Zatiye Ayça ÇEVİKELLİ YAKUT.....	193, 257
Sevnaz ŞAHİN.....	219	Zehra KOSUVA ÖZTÜRK.....	219
Sibel ÖZKAN GÜRDAL.....	12	Zekai HALICI.....	284
Simge KİLİS.....	322	Zeliha YARAR.....	22
Sinan DEMİRCİOĞLU.....	158	Zeynep Berna AKSAKALLI MAĞDEN.....	314
Sinan TRABULUS.....	27	Zeynep ÖZÖZEN AYAS.....	231

2023 Konu İndeksi / 2023 Subject Index

3'UTR188C>T polimorfizmi/3'UTR188C>T polymorphism	328	Doktorlar/Physicians.....	133
3D baskı/3D printing	244	Doppler ultrason/Doppler ultrasonography	240
Adropin/Adropin	105	EGFR/EGFR	385
Aile içi şiddet/Domestic violence.....	163	Ekipman/Equipment	175
Akciğer kanseri/Lung cancer.....	72, 385	Emzirme/Lactation	133
Akut pankreatit/Acute pancreatitis.....	105	Endoskopi/Endoscopy.....	61, 340
Algılanan sosyal destek/Perceived social support	54	Enfektivite/Infectivity	354
Alkol kötüye kullanımı/Alcohol abuse	163	Enflamasyon/Inflammation.....	12, 72, 231
Ambliyopi/Amblyopia.....	42	Epidemiyoloji/Epidemiology.....	202, 308
AML-12 hücre hattı/AML-12 cell line.....	257	Ergenler/Adolescents.....	294
Ampütasyon/Amputation	207	Eritrosit dağılım genişliği/Red cell distribution width.....	231
Anne sütü ile beslenme/Breastfeeding.....	133	Faktör/Factors.....	219
Anti-enflamatuvar/Anti-inflammatory	284	Fatalite/Fatality	354
Antioksidan/Antioxidant	284	Fenilefrin/Phenylephrine.....	271
Apoptoz/Apoptosis.....	193, 257	Fibrinojen/Fibrinogen.....	48
Aquaporin kanalları/Aquaporin channels.....	118	Fosfodiesteraz 5 inhibitörü/Phosphodiesterase 5 inhibitor	284
Avanafil/Avanafil.....	284	Galangin/Galangin	257
Baş dönmesi/Vertigo.....	180	Gastrik ülser/Gastric ulcer	314
Baş-boyun/Head-neck	214	Gen ekspresyonu/Gene expression.....	1
Basedow-graves hastalığı/Basedow-Graves disease.....	111	Genel sağkalım/Overall survival	226
Başparmak/Thumb.....	207	Gıda reklamı/Food advertisement	363
Bazal hücreli karsinom/Basal cell carcinoma	214	Glioma/Glioma	1
Benign safra kesesi hastalıkları/Benign gallbladder disease	175	Göğüs cerrahisi/Thoracic surgery.....	127, 244
Beşinci metakarpal kırık/Fifth metacarpal fracture.....	139	Göğüs duvarı rezeksiyon ve rekonstrüksiyonu/Chest wall resection and reconstruction.....	244
Beslenme/Nutrition.....	363	Haftada bir/Triweekly.....	226
Bilgisayarlı tomografi/Computed tomography.....	370	Haritalama/Mapping	308
Bipolar bozukluk/Bipolar disorder.....	186	Hashimoto tiroiditi/Hashimoto's thyroiditis	111
CAPE/CAPE.....	17	Hasta sağkalımı/Patient survival.....	27
CD4/CD4.....	35	<i>Helicobacter pylori</i> / <i>Helicobacter pylori</i>	340
CD8/CD8.....	35	Hemosit profili/Hemocyt profile.....	48
Cerrahi/Surgery	265	Hepatoprotektif/Hepatoprotective	193
Çocuk psikiyatrisi/Child psychiatry.....	346	Hepatotoksiste/Hepatotoxicity	257
Çocuk/Child	363	Heterofil antikor/Heterophilic antibody.....	395
Çocukluk çağı istismar öyküsü/Childhood abuse	294	Hiatal herni/Hiatal hernia.....	370
Çocukluk/Childhood	42	Hipotiroidi/Hypothyroidism.....	334
COVID-19/COVID-19.....	127, 145, 346, 354, 370	Histopatolojik alt tipler/Histopathological subtype	214
CPAP/CPAP.....	48	Humerus kırığı/Humerus fracture	265
CRP/CRP.....	48, 328	İki port laparoskopik kolesistektomi/Two port laparoscopic cholecystectomy.....	175
Daktinomisin/Dactinomycin.....	257	İleostomi kapatılması/Ileostomy reversal.....	61
Dalak/Spleen	35	İmmünohistokimya/Immunohistochemistry.....	322
Dengesizlik/Dizziness.....	180	İmmünosüpresif tedavi/Immunosuppressive therapy.....	27
Depresyon/Depression.....	72, 94	İndometazin/Indomethacin.....	314
Dijital rektal muayene/Digital rectal examination.....	61	İnterferans/Interference.....	395
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu/Attention deficit hyperactivity disorder	80	İnternet bağımlılığı/Internet addiction	54
Diabet/Diabetes	35		
Dışkı antijen testi/Stool antigen test	340		

2023 Konu İndeksi / 2023 Subject Index

İntihar dışı kendine zarar verme davranışı/Non-suicidal self-injury	294	Nodüler tip bazal hücreli karsinom/Nodular type basal cell carcinoma	214
İntihar girişimi/Suicide attempt	294	Nörojen mesane/Neurogenic bladder	202
Kalp hızı değişkenliği/Heart rate variability	80	Nörolog/Neurologist	276
Kapalı reduksiyon ve alçı/Closed reduction and cast	139	Nöroloji/Neurology	276
Karaciğer nakli/Liver transplant	66	NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 yolağı/NRF2/KEAP1/p62/SQSTM1 signaling pathway	1
Karbon tetraklorür/Carbon tetrachloride	17	NRG-1/NRG-1	322
Karboplatin-paklitaksel/Carboplatin-paclitaxel	226	Nylon 680 Co-polymer/Nylon 680 Co-polymer	244
Kemik iliği fibrozisi/Bone marrow fibrosis	158	Obstrüktif uyku apne sendromu/Obstructive sleep apnea syndrome ..	48
Kırma kusurları/Refractive errors	42	Oksidatif stres/Oxidative stress	1, 193, 314
Kısıtlama/Restriction	186	OLR1 geni/OLR1 gene	328
Konservatif/Conservative	265	Omapatrilat/Omapatrilat	314
Koronavirüs/Coronavirus	354	Osteotomi/Osteotomy	152
Koroner arter bypass greftleme/Coronary artery bypass grafting ..	328	Otizm spektrum bozukluğu/Autism spectrum disorder	346
Koroner arter hastalığı/Coronary artery disease	301	Ödem/Edema	118
Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi/Coronary computed tomography angiography	301	Öğrenme ve bellek/Learning and memory	334
Kritik hasta/Critically ill	87	Ölçek/Questionnaire	180
Kronik viral hepatit/Chronic viral hepatitis	66	Öngörülemez kronik stres modeli/Chronic unpredictable stress model	94
Küboid/Cuboid	152	Önleme programları/Intervention programs	163
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri/Non-small cell lung cancer	226	Pandemi/Pandemic	127, 145, 346
Küneiform/Cuneiform	152	Partner şiddeti suçluları/Partner violence offenders	163
Kutanöz leishmania/Cutaneous leishmania	308	Patoloji/Pathology	340
Laparoskopik fıtık tamiri/Laparoscopic hernia repair	379	Pediyatri/Pediatrics	180
Lipid düzeyi/Lipid level	328	Periostin/Periostin	158
Madde kötüye kullanımı/Substance abuse	163	Perkütan dilatasyonel trakeostomi/Percutaneous dilatational tracheostomy	249
Majör depresif bozukluk/Major depressive disorder	294	Plasenta/Placenta	322
Makro-TSH/Macro-TSH	395	Pnömoni/Pneumonia	370
Manyetik rezonans görüntüleme/Magnetic resonance image	231	Polietilen glikol çöktürme yöntemi/Polyethylene glycol precipitation method	395
Melatonin/Melatonin	118	Preeklampsi/Preeclampsia	322
Meme kanseri/Breast cancer	12	Prematüre retinopati/Retinopathy of prematurity	271
Memeden ayırma/Weaning	133	Primer glomerülonefrit/Primary glomerulonephritis	27
Meş fiksasyonu/Mesh fixation	379	Problemler internet kullanımı/Problematic internet use	54
Meta-analiz/Meta-analysis	354	Progresyonsuz sağkalım/Progression free survival	226
Metakarpofalangeal boyun/Metacarpophalangeal neck	139	Prohepsidin/Prohepcidin	66
Metatarsus adduktus/Metatarsus adductus	152	Propolis/Propolis	94
Metilfenidat/Methylphenidate	80	Psikososyal/Psychosocial	346
Metotreksat/Methotrexate	193	Puerarin/Puerarin	193
Migren/Migraine	22, 231	Pulsatilite indeksi/Pulsatility index	240
Minimal invaziv cerrahi/Minimally invasive surgery	175	Rekonstrüktif cerrahi/Reconstructive surgery	207
Miyokardiyal ödem/Myocardial infarction	118	Rektum kanseri/Rectal cancer	61
Mortalite/Mortality	219	Renal iskemi/Renal ischemia	284
Multipl miyelom/Multiple myeloma	158	Reperfüzyon hasarı/Reperfusion injury	284
Mutasyon/Mutation	1	Renal sağkalım/Renal outcome	27
N-butil siyanoakrilat/N-butyl cyanoacrylate	379		
Neprilisin/Neprilysin	314		
Nodüler guatr/Nodular goiter	111		

2023 Konu İndeksi / 2023 Subject Index

Revize Atlanta Sınıflaması/Revised Atlanta Classification	105	Total ekstrapéritoneal fıtık tamiri/Total extraperitoneal hernia repair.....	379
Risk faktörleri/Risk factors.....	42	Translaringeal blok/Translaryngeal block	249
Serotonin/Serotonin	94	Tükenmişlik/Burnout	276
Serum kalprotektin/Serum calprotectin.....	12	Türk/Turkish	276
Serum serbest T4/Serum free T4.....	22	Uterus arter/Uterine artery	240
Serum TSH/Serum TSH	22	Uzaktan eğitim/Distance education	145
Servikal intraepitelyal neoplazi/Cervical intraepithelial neoplasia	240	Uzun süreli yatış/Prolonged stay	87
Siklopentolat/Cyclopentolate	271	Ürokinamik çalışma/Urodynamic study.....	202
Sıçan/Rat	17	Vesayet/Guardianship.....	186
Son dönem böbrek hastalığı/End stage renal disease.....	27	Yakın partner şiddeti/Intimate partner violence	163
Stressiz ilk geçiş miyokardiyal perfüzyon/First-pass myocardial perfusion without stress.....	301	Yaşlanma/Aging	334
Sublinik hipotiroidizm/Subclinical hypothyroidism	395	Yaşlı/Elderly	219, 340
Şaşılık/Strabismus.....	42	Yeni teknoloji/Novel technology	244
Tam yanıt/Complete response	12	Yenidoğan/Newborn	271
Testis/Testis	17	Yoğun bakım ünitesi/Intensive care unit	87, 249
Tiroid kanseri/Thyroid cancer.....	111	Yöntemler/Methods	175
Tirotoksikoz/Thyrotoxicosis.....	334	Yüzeysel servikal pleksus bloğu/Superficial cervical plexus block..	249
Tirozin kinaz inhibitörü/Tyrosine kinase inhibitors	385	Zencefil/Ginger.....	35
Tıp öğrencileri/Medical students	145		