

NK MJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 12

Sayı/Issue: 1

Mart/March 2024

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Romatoloji Gözünden Sarkoidoz

Dilara BULUT GÖKTEN, Rıdvan MERCAN; Tekirdağ, Türkiye

ALI'de Nintedanib ile NLRP3/NFκB İnhibisyonu

Gulchin TANRIVERDİYEVA, Pelin AYDIN, Erdem TOKTAY, Elif ÇADIRCI, Zekai HALICI; Erzurum, Türkiye

COVID-19'da Adrenal ve Tiroid Değişiklikleri

Muhammet KORKUSUZ, Sulbiye KARABURGU, Tayfun ET, Rafet YARIMOĞLU, Nuh KUMRU; Karaman, Türkiye

Kurkumin ve Gentamisin Sülfat Sinerjisi

Bensu BAYLAN, Berna ERDAL; Tekirdağ, Türkiye

HBV ve NTCP Gen Polimorfizmi

Bülent ÇAKAL, Alp ATASOY, Mehveş PODA, Bilger ÇAVUŞ, Mesut BULAKÇI, Mine GÜLLÜOĞLU, Filiz AKYÜZ; İstanbul, Türkiye

Lastik Band Ligasyonu Komplikeasyonlarının Yönetimi

Merter GÜLEN, Ahmet Cihangir EMRAL, Bahadır EGE; Ankara, Türkiye

NLPR ve Akut Apendisit

Abuzer ÖZKAN, Serdar ÖZDEMİR, Hatice Şeyma AKÇA, Muhammed Tahir AKÇA; İstanbul, Karaman, Türkiye

Anne Sütü ve Etkileyen Faktörler

Burçin NALBANTOĞLU, Gözde YILDIRIM ÇELİK, Aysin NALBANTOĞLU; Tekirdağ, İstanbul, Türkiye

VASER® Liposuctionda Postoperatif Komplikeasyonlar

Hüseyin KANDULU; İstanbul, Türkiye

Endometriozis Malignite için Risk Faktörüdür

Özlem KARABAY AKGÜL, Ceren CANBEY, Neşe HAYIRLIOĞLU; İstanbul, Türkiye

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

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. Aysin NALBANTOĞLU

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

E-posta: aysindr@hotmail.com

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

Doç. Dr. Meltem ÖZNUR

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

E-posta: meloznur@gmail.com

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

Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

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

E-posta: aagundogdu@nku.edu.tr

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

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN

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

E-posta: aysahin@nku.edu.tr

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

Doç. Dr. Nergiz BAYRAKCI

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

E-posta: nbayrakci@nku.edu.tr

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

Doç. Dr. Burak GÜNAYDIN

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

E-posta: docburak@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1199-6320

Dr. Öğr. Üyesi Sami AÇAR

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

E-posta: sacar@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-4096-3963

Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

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

E-posta: gelbuken@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0920-6895

Doç. Dr. İstemi SERİN

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

E-posta: serinistemi@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1855-774X

Doç. Dr. Gökay TAYLAN

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

E-posta: taylan1091@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7015-4537

Doç. Dr. Özkan ALAN

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

E-posta: ozkan.alan@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6635-2012

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

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

Doç. Dr. Pınar TOSUN

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

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

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

Doç. Dr. Sera ÇETİNGÖK

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

Doç. Dr. Rıdvan SİVRİTEPE

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

Doç. Dr. Okcan BASAT

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

Doç. Dr. Hüseyin KOÇAN

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

Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

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

Doç. Dr. Tuba ÖZGÖÇER

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

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: alikerfiliz@yahoo.com

Doç. Dr. Zeliha TÜLEK

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

Doç. Dr. Abdullah Erkan ORHAN

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

Prof. Dr. Sema BASAT

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

Prof. Dr. Korhan ERKANLI

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

DANIŞMA KURULU

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

Prof. Dr. Nazım Serdar TURHAL

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

Prof. Dr. Ricardo A. AUDISIO

Göteborg Üniversitesi, Onkolojik Cerrahi Bölümü, Göteborg, İsveç

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

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

Dergi, çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

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

Sorumlu Yönetici: Burçin Nalbantoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 1 Romatoloji Gözünden Sarkoidoz: Üç Yıllık Deneyim**
Sarcoidosis from the Perspective of Rheumatology: Three Years of Experience
Dilara BULUT GÖKTEN, Rıdvan MERCAN; Tekirdağ, Türkiye
- 8 Sıçanlarda Lipopolisakkarid Kaynaklı Akut Akciğer Hasarı Modelinde Nintedanibin NLRP3 Yoluyla Akciğerler Üzerindeki Etkileri**
Effects of Nintedanib on the Lungs via NLRP3 in a Model of Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury in Rats
Gulchin TANRİVERDİYEVA, Pelin AYDIN, Erdem TOKTAY, Elif ÇADIRCI, Zekai HALICI; Erzurum, Türkiye
- 17 Hipotalamik Adrenal Eksen ve Tiroid Fonksiyon Değişikliklerinin Kritik COVID-19 Hastalarının Prognozuna Etkisi**
Effect of Hypothalamic Adrenal Axis and Thyroid Function Alterations on Prognosis of Critically Ill COVID-19 Patients
Muhammet KORKUSUZ, Sulbiye KARABURGU, Tayfun ET, Rafet YARIMOĞLU, Nuh KUMRU; Karaman, Türkiye
- 27 Kurkuminin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Gentamisin Sülfat ile Sinerjistik Etkisinin Araştırılması**
Investigation of Antibacterial Activity of Curcumin and Synergistic Effect with Gentamicin Sulfate
Bensu BAYLAN, Berna ERDAL; Tekirdağ, Türkiye
- 34 Kronik Hepatit B'li Hastalarda NTCP p.Ser267Phe Varyasyonunun Prognostik Değeri**
Prognostic Value of NTCP p.Ser267Phe Variant in Patients with Chronic Hepatitis B
Bülent ÇAKAL, Alp ATASOY, Mehveş PODA, Bilger ÇAVUŞ, Mesut BULAKÇI, Mine GÜLLÜOĞLU, Filiz AKYÜZ; İstanbul, Türkiye
- 40 Hemoroid Lastik Band Ligasyonu Komplikasyonlarının Yönetimi: Masif Rektal Kanama**
Management of Hemorrhoid Rubber Band Ligation Complications: Massive Rectal Bleeding
Merter GÜLEN, Ahmet Cihangir EMRAL, Bahadır EGE; Ankara, Türkiye
- 45 Nötrofil/Lenfosit*Trombosit Oranı Akut Apandisit Öngörebilir mi? Bir Analitik Çalışma**
Can the Neutrophil/Lymphocyte*Platelet Ratio Predict Acute Appendicitis? An Analytical Study
Abuzer ÖZKAN, Serdar ÖZDEMİR, Hatice Şeyma AKÇA, Muhammed Tahir AKÇA; İstanbul, Karaman, Türkiye
- 52 Anne Sütü Alım Süresi ve Kesilme Zamanını Etkileyen Faktörler**
Factors Effecting the Duration of Breast Feeding and the Time of Weaning
Burçin NALBANTOĞLU, Gözde YILDIRIM ÇELİK, Aysin NALBANTOĞLU; Tekirdağ, İstanbul, Türkiye
- 61 VASER® Destekli Liposuctionda Postoperatif Komplikasyonların Değerlendirilmesi: 1.486 Olgunun Retrospektif Çalışması**
Evaluation of Postoperative Complications in VASER®-assisted Liposuction: A Retrospective Study of 1,486 Cases
Hüseyin KANDULU; İstanbul, Türkiye
- 67 Endometriozis ile Adneksiyal Borderline ve Malign Tümörler Arasındaki İlişki: Retrospektif Olgu Serisi Çalışması**
Relationship Between Endometriosis, Borderline Adnexal Tumors and Malignant Tumors: A Retrospective Case Study
Özlem KARABAY AKGÜL, Ceren CANBEY, Neşe HAYIRLIOĞLU; İstanbul, Türkiye

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 73 Baş Boyun Metastatik Adenoid Kistik Karsinomu Olgu Sunumu**
Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma: Case Report
Ahmet YOLCU, Ömer ÇELİK, Yüksel BEYAZ, Leyla ŞEN; Adana, Türkiye

- 77 GERİ ÇEKME/ RETRACTION**



Romatoloji Gözünden Sarkoidoz: Üç Yıllık Deneyim

Sarcoidosis from the Perspective of Rheumatology: Three Years of Experience

© Dilara BULUT GÖKTEN, © Rıdvan MERCAN

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı romatoloji gözüyle sarkoidoz hastalığına ışık tutmak ve romatolog gözüyle sarkoidozun daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Romatoloji polikliniğine 2020-2023 yılları arasında eklem şikayetleri ile başvurarak izlemde sarkoidoz tanısı almış veya halihazırda sarkoidoz tanısı mevcut olup hastalık seyrinde eklem şikayetleri mevcut olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların hepsinde (%100) eklem tutulumu görüldü. Tutulan eklemlere göre hastalar gruplandırıldığında 17 hastada ayak bileği (%60,7) tutulumu, altı hastada metakarpofalangeal (%21,4) eklem tutulumu, dört (%14,2) hastada el bileği tutulumu, üç (%10,7) hastada diz tutulumu, bir (%3,5) hastada omuz tutulumu tespit edildi.

Sonuç: Sarkoidoz primer olarak göğüs hastalıklarını ilgilendiriyor gibi görünse de, romatoloji gözünden de heterojen doğası ve eklem tutulumlarıyla oldukça kafa karıştırıcı ve şaşırtıcı bir hastalıktır. Romatoloji pratiğinde akılda tutulması ve üzerinde daha fazla çalışma yapılması gereken hastalıklardan biridir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, artrit, eklem tutulumu

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to shed light on sarcoidosis from a rheumatology perspective and to provide a better understanding of sarcoidosis from the perspective of a rheumatologist.

Materials and Methods: The files of patients who applied to the rheumatology outpatient clinic with joint complaints between 2020 and 2023 and were diagnosed with sarcoidosis during follow-up or who were already diagnosed with sarcoidosis and had joint complaints during the course of the disease, were retrospectively examined.

Results: Joint involvement was observed in all patients (100%). When patients were grouped according to the joints involved, it was found that 17 patients had ankle involvement (60.7%), six patients had metacarpophalangeal joint involvement (21.4%), four (14.2%) patients had wrist involvement, and three (10.7%) patients had knee involvement. Shoulder involvement was detected in one (3.5%) patient.

Conclusion: Although sarcoidosis seems to primarily concern chest diseases, from the perspective of rheumatology, it is a very confusing and surprising disease with its heterogeneous nature and joint involvement. It is one of the diseases that should be kept in mind and further studied in rheumatology practice.

Keywords: Sarcoidosis, arthritis, joint involvement

GİRİŞ

Sarkoidoz, akciğer ve intratorasik lenf nodları başta olmak üzere vücudun neredeyse tamamında mevcut olabilen non-kazeifiye granülomlarla karakterize kronik, multisistemik ve enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle 20-40 yaş arası kişilerde

görülür. Kadınları ve erkekleri eşit oranda etkiler, ancak 50 yaş üstü kadınlarda ikinci bir artış belirtilmiştir. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin katkısıyla geliştiği düşünülmektedir¹. Enfeksiyonların ve mesleki faktörlerin hastalığın oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir; ancak hastalığın net sebebi halen bilinmemektedir². İnsidans ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilara BULUT GÖKTEN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 536 488 79 88 **E-posta:** dilarabulutgokten@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9226-7532

Geliş tarihi/Received: 27.11.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 12.01.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

prevalansı ırklar arasında belirgin değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yıllık insidansı 4/100.000 olarak tanımlanmıştır³. Sarkoidozun seyri ve tutulum organları toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Ülkemizde ilk sarkoidoz olgusu 1953 yılında Akkaynak tarafından tanımlanmış, Demirkok ve ark.⁴⁻⁶ ise 275 kişilik geniş bir sarkoidoz örnekleminde hastaların özelliklerini tanımlamışlardır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ülkemizdeki sarkoidoz hastalarının net profili tanımlanmamıştır.

Sarkoidozda en sık etkilenen organlar %90 oranıyla akciğer ve intratorasik lenf nodlarıdır. Akciğerde en sık olarak bilateral simetrik lenfadenopati görülür⁷. Bu organlardan sonra ikinci sırada deri gelmektedir. Deride sarkoidal granülomlar görülebileceği gibi reaktif, non-spesifik enflamasyon da olabilir. Bu enflamasyon klinikte eritema nodozum olarak karşımıza çıkmaktadır⁸. Bunların dışında karaciğer, dalak, sinir sistemi, böbrek, paratiroid bezleri, kalp ve gözler de hastalık seyrinde tutulabilen organlar arasındadır. Hastalık rastlantısal olarak çekilen akciğer filmiyle tanımlanabileceği gibi, sayılan organların hepsini bir arada da tutabilir. Multisistemik olan bu hastalıkta eklemler de hastalığın seyrinde tutulup klinikte bu durum artrit tablosu olarak karşımıza çıkabilir. Akut artrit seyrinde genellikle sarkoidoz sıkça aklımıza gelme de, sarkoidozun %15-20'sinin artrit komplikasyonu ettiğini düşünülmektedir. Özellikle ayak bileği eklemlerinin tutulumunun ayırıcı tanısında solunumsal semptomlar eşliği de mevcutsa, sarkoidoz da akla gelmelidir⁹.

Sarkoidoz seyrinde en sık görülen semptomlar, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olarak tanımlanmıştır¹⁰. Hastalığın tanısı, sarkoidozun radyolojik belirtileri, sistemik tutulumunun kanıtı, histopatolojik olarak kanıtlanmış non-kazeifiye granülomlar, bronkoalveolar sıvıda gösterilmiş sarkoidoz bulguları ve diğer granümatöz hastalıkların dışlanması kriterlerinden bir veya birkaçının bulunmasıyla konmaktadır. Hastalığın tanısında spesifik bir biyobelirleyici olmamasına karşın, tanıya yardımcı olacak birkaç marker bulunmaktadır; bunlardan en sık kullanılanı anjiyotensin dönüştürücü enzimdir (ACE). Sarkoidoz seyrinde gelişen granülomlar ACE aktivitesini ve ek olarak 1,25(OH)₂ vitamin D₃ sentezini artırır; bu da plazma kalsiyumunun artışına neden olur. Hastalığın heterojen doğası ve seyrindeki farklılıklar nedeniyle tanı koymak ve tedavi planlamak klinisyenler için güç olabilmektedir. Genel olarak selim ve iyi seyirli bir hastalık olarak tanımlanan sarkoidozda ölüm, solunum yetmezliği, kalp tutulumu ve sinir sistemi tutulumu nedeniyle %1-5 arasında görülmüştür¹¹. Bu hastalıkta tedavi endikasyonları hala tartışmalı konular arasında yer almaktadır.

Çalışmamız, 2020-2023 yılları arasında romatoloji polikliniğine başvurmuş ve romatoloji polikliniğinde sarkoidoz tanısını almış veya sarkoidoz tanısı konmuş hastalarda artrit veya artralji

şikayeti olan hastaların retrospektif olarak incelenmesini içermektedir. Romatoloji pratiğinde sarkoidoz hastalığıyla ilgili klinisyenlere katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2020-2023 yılları arasında romatoloji polikliniğine eklem şikayetleri ile başvurarak izlemde sarkoidoz tanısı almış veya halihazırda sarkoidoz tanısı konmuş, hastalık seyrinde eklem şikayetleri bulunan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, tutulum organları, tanı anındaki eklem tutulumları, izlemde kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların kullanım süreleri, hastaların relaps durumları, otoantikorları (romatoid faktör, sitriline protein antikorları ve anti-nükleer antikorları) hastane veri sistemi ve hasta dosyalarından incelenerek kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 27.0 programına aktararak verilerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Frekans, yüzde, ortalama gibi tanımlayıcı istatistikler bu program üzerinden kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen zaman aralığında romatoloji polikliniğinde görülen hasta sayısı 28 idi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 21'i kadın, 7'si erkekti (K/E=3). Hastaların ortalama yaşı 52 (minimum 39, maksimum 68) idi. Kadın hastaların ortalama yaşı 52,9, erkek hastaların ortalama yaşı 49,57 idi. Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında, 13 (%46) hastada eşlik eden herhangi bir komorbidite bulunmamaktaydı. İki hastada (%7) eşlik eden hipertiroidi, üçü (%10) hastada eşlik eden hipotiroidi, üç hastada eşlik eden diabetes mellitus (%10), yedi (%25) hastada eşlik eden hipertansiyon vardı. İki hastada eşlik eden ankilozan spondilit mevcuttu. Bu hastalardan birinde ankilozan spondilit için biyolojik ajan kullanırken sarkoidoz geliştiği tespit edildi. Hastaların ikisinde eşlik eden kalp yetersizliği, ikisinde ise koroner arter hastalığı bulunmaktaydı. Bir hastada ülseratif kolit, bir hastada da vitiligo eşlik etmekteydi. Hastaların aile öykülerine bakıldığında, 28 hastanın birinde (%3,5) aile öyküsü pozitif olarak tespit edildi.

Çalışmamızda incelenen hastaların sarkoidoz tutulum tipi değerlendirildiğinde, hastaların tamamında (%100) eklem tutulumu görüldü. Tutulan eklemlere göre hastalar gruplandırıldığında, 17 hastada ayak bileği tutulumu (%60,7), altı hastada metakarpofalangeal (MKF) (%21,4) eklem tutulumu, dört hastada el bileği tutulumu (%14,2), üç hastada diz tutulumu (%10,7), bir hastada omuz tutulumu (%3,5) tespit edildi (Tablo 1).

Sarkoidozun organ tutulumları açısından incelenen hastalarda, 24 (%85,7) hastada akciğer tutulumu, altı (%21,42) hastada deri tutulumu, üç (%10,7) hastada karaciğer, iki (%7,1) hastada göz tutulumu, bir (%3,5) hastada böbrek tutulumu gözlemlendi. Deri tutulumunun beşi eritema nodozum olarak görülürken, bir hastada sarkoidozun deri tutulumu saptandı. Hastaların altısında (%21,42) akciğer dışında lenf nod tutulumu görüldü; bu altı hastanın üçünde inguinal lenf nodu tutulumu ve üçünde aksiller lenf nodu tutulumu eşliği gözlemlendi (Tablo 2).

Çalışmamızdaki hastalar tanı yılları açısından incelendiğinde, hastalıkta en uzun süre 18 yıl olarak saptandı. İki hasta ise 2023 yılında tanı almıştı. Tanı yöntemleri bakımından hastalar gruplandırıldığında, altı (%21,4) hastanın mediyastinoskopi ve lenf nodu biyopsisi, 14 (%50) hastanın endobronşiyal ultrasonografi ve lenf nodu biyopsisi, bir hastanın aksiller lenf nodu biyopsisi, iki hastanın inguinal lenf nodu biyopsisi, iki hastanın deri biyopsisi, bir hastanın açık akciğer örneklemesi, bir hastanın böbrek ve bir hastanın karaciğer biyopsisi ile tanı alındığı tespit edildi.

Hastalar tanı anındaki yakınmalarına göre incelendiğinde, dört (%14,2) hastanın eklem şişliği ve ağrısı ile romatoloji polikliniğinde tanı alındığı görüldü. Geri kalan yirmi dört hastanın tanı anındaki şikayetleri incelendiğinde, dokuz hastada şikayet dispne, beş hastada eritema nodozum, bir hastada sol şakak lezyonu, iki hastada ön üveit, yedi (%25) hastada öksürük tespit edildi (Tablo 3). Tanı anında 15 (%53,5) hastanın sigara kullandığı tespit edildi.

Sarkoidoz tedavisi açısından hastalar incelendiğinde, hastaların 23'ünün (%82) sistemik steroid aldığı, dördünün ilaçsız takip edildiği, birinin lokal steroidle izlendiği görüldü.

Tablo 1. Eklem tutulumuna göre hastalar

	n=%
Ayak bileği	60,7
MKF	21,4
El bileği	14,2
Diz	10,7
Omuz	3,5
MKF: Metakarpofalangeal	

Tablo 2. Ekstrapulmoner tutulum oranları

Tutulum yeri	n=%
Eklem	100
Akciğer	85,7
Akciğer dışı lenf nodu	21,4
Deri	21,4
Karaciğer	10,7
Göz	7,1
Böbrek	3,5

Hastaların altısının (%21) sarkoidoza eşlik eden artrit açısından metotreksat aldığı tespit edildi. Dört hastada ise kolşisin kullanımı mevcuttu. Tedavi süreleri açısından hastalar incelendiğinde, en uzun süre sistemik steroid alan hastamızın aralıklı olarak dokuz yıl sistemik steroid aldığı ve steroid kesildiğinde hastalığında relapslar olduğu görüldü.

Laboratuvar parametreleri açısından hastalar incelendiğinde, altı (%21,4) hastada hiperkalsemi saptandı. Dört (%14,2) hastada anti-nükleer antikor, bir hastada romatoid faktör (%3,5) pozitif. Serumda ACE ortalaması 57,96 U/L idi. Laboratuvar ACE üst sınırı 52 U/L idi; hastalardan onunda (%35,7) ACE düzeyi bu değerin üzerindeydi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda incelenen sarkoidozlu hastalardan 21'i kadın, yedisi erkekti (K/E=3). Kadın sayısındaki fazlalık, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu saptanmıştır. Karalezli ve ark.'nın¹² yaptığı bir çalışmada bu oran 2,12 ve Aytemur ve ark.'nın¹³ çalışmasında bu oran 2,38 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın ortalama yaşı 52 olarak saptandı. Yaş ortalaması, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu idi. Fritscher-Ravens ve ark.'nın¹⁵ yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 60, Miwa ve ark.'nın¹⁴ 2007'de yaptığı bir çalışmada ise sarkoidozlu hastaların yaş ortalaması 50 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar kronik komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde, hastaların yarısından fazlasının kronik hastalıkları olduğu görülmüştür. Bu durumun hastaların yaş ortalaması ile ilişkili olduğu ve hastaların multidisipliner şekilde göğüs hastalıkları ve romatoloji polikliniğinde görülmesiyle ilgili olduğu düşünülebilir.

Hastalarımızın ikisinde eşlik eden ankilozan spondilit vardı. Literatürde spondiloartrit ve sarkoidozun birlikte bulunduğu olgular nadir bildirilmiştir. Bunlardan birinde üç ayrı olgu incelenmiş ve bu iki hastalığın birlikte bulunması rastlantısal düşünülmüştür¹⁶. Bizim hastalarımızdan birinde ankilozan spondilit için biyolojik ajan tedavisi alırken (infliksimab), sarkoidoz geliştiğini tespit ettik. Bu nedenle infliksimab tedavisi kesilen bu hastaya ankilozan spondiliti için adalimumab başladık ve adalimumab altında hastalığının progrese olmadığını tespit ettik. Literatüre bu açıdan baktığımızda, Sobolewska ve ark.'nın¹⁷ 2022'de yaptığı multisentrik

Tablo 3. Sarkoidozlu hastalarda tanı anındaki semptom sıklığı

	n=28
Dispne	9 (%32,1)
Öksürük	7 (%25)
Eritema nodozum	5 (%17,8)
Artrit-artralji	4 (%14,2)
Ön üveit	2 (%7,1)
Deri lezyonu	1 (%3,57)

retrospektif 16 hastalık bir çalışmada biyolojik ajan altında sarkoid üveitin gelişiminden bahsedilmiştir. Haziran 2023'te yayımlanan başka bir çalışmada ise enflamatuvar barsak hastalığı için infliksimab alan başka bir hastada karaciğer sarkoidozu saptanmıştır¹⁸. Bunun yanında biyolojik ajanların sarkoidoz tedavisinde kullanımına dair giderek artan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda hastalarımızın yalnızca birinde ailesel sarkoidoz olduğunu gördük. Musellim ve ark.'nın³ çalışmasında ailesel sarkoidoz oranının %1 olduğu görülmüştür. Bu oran, çalışmamızla benzer olarak görülmektedir. Başka bir çalışmada bu oran yüzde üç olarak bildirilmiştir. Bu açıdan bakıldığında hasta pratiğinde aile öyküsünün sorgulanmasının önemi görülmektedir.

Günlük klinik pratikte sarkoidoz seyrinde artrit ve eklem tutulumu genellikle göz ardı edilmektedir. Literatürde sarkoidoz hastalarının %15-25'inde eklem tutulumu olabileceği bildirilmiştir⁹. Çalışmamızda hastaların hepsinde eklem tutulumu olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, çalışmanın romatoloji gözüyle yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda tutulan eklemlerde ilk sırada ayak bileği, ikinci sırada MKF eklem görülmüştür. 2008 yılında Sucharita Shanmugam'ın yaptığı bir çalışmada sarkoidoz artropatisinden bahsedilmiş olup MKF eklem tutulumu incelenmiştir. Kiely ve Lloyd'nin¹⁹ 2021 Haziran'da yayımlanan bir çalışmasında ise ayak bileği artriti incelenmiş ve bu tabloya neden olabilecek hastalıklardan biri olarak sarkoidoz gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki dört hastanın ilk şikayeti eklem tutulumu idi ve bu hastalar ileri araştırmalar sonrasında sarkoidoz tanısı aldı. Literatürdeki bazı çalışmalarda da sarkoidozun ilk semptomu olarak eklem tutulumu bildirilmiştir. Genellikle bu hastalar sarkoidozun özel bir alt başlığında, yani Löfgren sendromu tanısıyla görülmektedir. Ancak bizim hasta grubumuzda bu dört hastanın yalnızca birinde klinik seyrinde Löfgren sendromunda olduğu gibi eritema nodozum görülmüştür.

Sonuç olarak, sarkoidoz hastalığının gerek seyrinde gerekse hastalığın ilk semptomu olarak eklem tutulumu gözlemlenebilmektedir. Bu heterojen seyirli hastalığın takip ve tedavisinde romatolojiyi içeren multidisipliner yaklaşım uygun görülmektedir.

Sarkoidoz, pek çok organı tutabilen multisistemik bir hastalıktır. Çalışmamızda en sık tutulan organlar akciğer ve akciğer dışı lenf nodları, sonrasında deri olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatüre benzerlik göstermektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada sistemik sarkoidozlu hastaların yaklaşık %20'sinde deri tutulumu bildirilmiş olup en sık eritema nodozum tanımlanmıştır²⁰. Bizim çalışmamızda da deri tutulum oranı benzer olup, eritema nodozum hakimiyeti görülmüştür.

Çalışmamızda bir hastaya böbrek biyopsisi ile sarkoidoz tanısı konmuştur. Sarkoidoz ve böbrek arasındaki ilişki açısından

literatüre bakıldığında, renal tutulumun oldukça nadir olduğunu gördük. Wang ve ark.'nın²¹ bir olgu raporunda hastanın kronik böbrek hastalığı sonucu ile yapılan böbrek biyopsisinde sarkoidoz tanısı aldığı belirtilmiştir. Almanya'da 2023 yılında yapılan multisentrik retrospektif bir çalışmada ise böbrek tutulumu sarkoidoz için %27,5 olarak tanımlanmış ve sarkoidoz seyrinde renal tutulumun göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir²². Açıklanamayan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sarkoidoz da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda bir hastaya karaciğer biyopsisi ile sarkoidoz tanısı konmuştur. %10 hastada karaciğer tutulumu saptanmıştır. Fransa'da 21 hastalık bir sarkoidoz çalışmasında yedi hastada karaciğer tutulumu görülmüştür. Bu oran, bizim çalışmamızdan daha yüksek görülmektedir. Ibrahim ve ark.'nın²³ yaptığı başka bir çalışmada ise sarkoidoz seyrinde karaciğer tutulumunun %5-30 arası değişebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki karaciğer tutulum oranı da bu çalışmayla korele görülmektedir. Sonuç olarak sarkoidoz seyrinde karaciğer de akılda tutulması gereken organlardan biridir.

Sarkoidoz, gözü de sıkça tutabilen sistemik granümatöz bir enflamatuvar hastalıktır. Tunus'ta yapılan bir çalışmada 28 hastalık sarkoidoz grubunda göz tutulumunun iki olguda ve üveit şeklinde olduğu belirtilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda da iki hastada göz tutulumu olmuş ve muayenede anterior üveit saptanmıştır. Bu nedenle üveit etiyojisi sarkoidozun mutlaka akılda tutulması gerekir.

Sarkoidoz seyrinde akciğer dışı lenf nodu tutulumları da olabilmektedir. Bir çalışmada akciğerde tutulum olmaksızın servikal ve inguinal lenf nodlarını tutan sarkoidoz belirtilmiştir. Literatürde bazı çalışmalarda izole inguinal ve aksiller lenf nodu tutulumları gösterilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da aksiller ve inguinal lenf nodu tutulumu görülmüştür. Hatta %10 hasta tanısını akciğer dışı lenf nodu biyopsisi aracılığıyla almıştır.

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetlerinde en sık görülenler dispne (%32,1) ve öksürüktü (%25). Bu şikayetler, Ertuğrul ve ark.'nın²⁵ 2008 yılında yaptığı sarkoidoz çalışmasıyla benzer olarak görüldü. Yine Karalezli ve ark.'nın¹² yaptığı sarkoidoz çalışmasında da en sık şikayetler öksürük ve dispne olarak tespit edilmiştir. Sharma ve ark.'nın²⁶ Hindistan popülasyonunda yaptığı 156 hastalık sarkoidoz çalışmasında da bu şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda dispne ve öksürük sonrasında en sık görülen başvuru semptomları eritema nodozum ve ardından artrit olarak saptandı. Kiter ve ark.'nın²⁷ ülkemizde yaptığı bir çalışmada başvuru semptomlarında eritema nodozumun hastaların %17,1'inde görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da eritema nodozum görülme oranı, bu çalışmayla benzer olarak saptanmıştır.

Musellim ve ark.'nın³ yaptığı sarkoidoz çalışmasında hasta grubunun %75'inin sigara içmediği tespit edilmiştir. Literatürde

bazı çalışmalarda sarkoidoz ile sigara içimi arasında negatif bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Ancak, çalışmamızda sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısının sigara kullandığı saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara göre sigara içim oranı, bizim çalışmamızda daha yüksek görünmektedir²⁸⁻³⁰. Bu durum, bulunduğumuz bölgedeki kadın sigara içme oranının yüksekliği ile ilişkili olabilir.

Tanı aldıktan sonra hastalarımızın %82'sinin sistemik steroid tedavisi aldığı çalışmamızda saptanmıştır. Ertuğrul ve ark.'nın²⁵ sarkoidoz çalışmasında ise hastaların %52,9'u için sistemik steroid endikasyonu olduğu belirtilmiştir. Literatürde ise sarkoidozlu hastaların üçte ikisinde spontan remisyonların olabileceği söylenmektedir. Ancak sarkoidoz seyrinde organ hasarları gelişirse, verilen tedavinin etkinliği azalmaktadır^{5,31}. Bu nedenle tanı anında kime sistemik steroid verileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Literatürdeki çalışmalarda genellikle sistemik steroid tedavisi iki yıl süreyle kullanılmıştır³². Bizim çalışmamızda steroid verilme süresi, hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte, bir hastanın geçmiş seyrinde relapslarının olduğu ve aralıklı olarak dokuz yıl sistemik steroid tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Sarkoidoz seyrinde kullanılan sistemik steroid süresi hastanın relapsları ve klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

Çalışmamızdaki hastaların %21,4'ünde hiperkalsemi saptandı. Sarkoidozda görülen granülomlardan salgılanan çeşitli sitokinler, özellikle interferon- γ , 1α hidroksilazı uyarır. Bu enzimin etkisi ile aktif D vitamini üretilir. Kalsiyum emilimi hem barsak emilimi hem de kemik rezorpsiyonu ile artmış olur³³. Literatürde 1606 hastanın incelendiği bir sarkoidoz çalışmasında, sarkoidoz ilişkili hiperkalsemi oranı %6 olarak belirtilmiştir³⁴. Amerika'da yapılan 196 hastalık bir sarkoidoz çalışmasında ise sarkoidozlu hastalardaki hiperkalsemi sıklığı %18,3 olarak saptanmıştır. Bu oran, bizim çalışmamıza benzer olarak görünmektedir. Polonya'da yapılan bir çalışmada ise sarkoidoz hiperkalsemisi %10 olarak görülmüştür. Literatürde farklı ülkelerde sarkoidoz ilişkili hiperkalsemi sıklığı konusunda değişen oranlar bulunmaktadır.

Sarkoidozlu hasta grubumuzun ACE düzeyleri incelendiğinde, hastaların %35,7'sinde enzim düzeyinin laboratuvar üst sınırından daha yüksek olduğu saptandı. Sejdic ve ark.'nın³⁵ çalışmasında 101 hasta incelenmiş olup %48 hastada serum ACE seviyesinin arttığı saptanmıştır. Bu oran, çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ACE'nin sarkoidoz tanısı koymada spesifikliğin %93'lerde olduğu belirlenmiştir. Sistemik tutulumu olan sarkoidoz hastalarında serum ACE seviyesinin, basit akciğer tutulumu olanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir³⁶. Bizim çalışmamızda da özellikle akciğer dışı organ tutulumu olan hastalarda ACE seviyesinin arttığı görülmüştür. Tunus'ta yapılan 80 hastada yapılan bir sarkoidoz çalışmasında serum ACE seviyesinin

hastaların hepsinde yükseldiği tespit edilmiştir³⁷. Klinik pratikte laboratuvarlar ve ülkeler arasında bu enzimin cut-off değerleri değişkenlik göstermekte, bazı ülkelerde cut-off değerlerin güncellenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada serumda normal ACE seviyesi olan hastalarda sarkoidozun kolaylıkla dışlanamayacağı, bu biyomarkerın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin gerektiği söylenmiştir. Öte yandan alışılmadık bölgelerde tutulum olan bazı sarkoidoz olgularında ise ACE seviyesinin göz ardı edilmemesi gerektiği literatürde açıkça belirtilmektedir. ACE ile ilgili özellikle fenotiplendirme çalışmaları ve enzimin sarkoidoz tanısı açısından kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Sarkoidoz hastalarımızın laboratuvar sonuçlarına göre, hastaların %14,2'sinde ANA (anti-nükleer antikor), %3,5'inde ise RF (romatoid faktör) pozitifliği saptandı. Bu otoantikorlar arasındaki pozitifliklerin sarkoidozla ilişkilendirilmesi literatürde incelenmiş olsa da, bu ilişkinin tam olarak anlaşılamadığı belirtilmiştir. Japonların 2023 yılında yaptığı bir çalışmada otoantikor pozitifliği ile akciğer tutulumunun şiddeti arasında bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir³⁸. 2020 yılında yayımlanan ülkemiz çalışmasında ise RF pozitif olan sarkoidoz hastalarında daha sıklıkla el eklemlerinin etkilendiği belirtilmiştir³⁹. Literatürde Sjögren sendromunun eşlik ettiği sarkoidozlu hastalar incelenmiştir. İncelenen 41 hastanın 23'ünde ANA pozitifliği, 12'sinde RF pozitifliği saptanmıştır. Pozitif immünolojik parametreleri olan hastalarda sarkoidozun daha multisistemik tutulumlu seyrettiği belirtilmiştir⁴⁰. Yıldız ve ark.'nın³⁹ ülkemizde yaptığı başka bir çalışmada anti-CCP ve sarkoidoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Anti-CCP pozitifliğinin sarkoidozlu hastalarda sağlıklı popülasyona benzer olduğu belirtilmiştir; bu sonuç, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim hasta grubumuzda anti-CCP pozitif olan herhangi bir hasta bulunmamaktadır. Aynı çalışmada sarkoidozlu hastaların %16'sında RF pozitifliği saptanmıştır. Literatüre detaylı bir bakış, sarkoidoz ve otoantikorlar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda sarkoidozu romatoloji polikliniği perspektifinden incelediğimiz için hastalarımızın tamamında hastalık seyrinde artrit görülmüştü. Bu nedenle eklem tutulumu sıklığı açısından bir kısıtlılık bulunmaktadır. Bu durum dışında, sarkoidoz genellikle göğüs hastalıkları polikliniğine yönlendirildiği için hasta sayımız göreceli olarak daha azdır ve örneklem boyutumuz da sınırlıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda romatoloji polikliniğinde tanı almış veya romatoloji polikliniğine konsülte edilmiş 28 sarkoidoz

hastasının demografik özellikleri, komorbiditeleri, tutulum organları, tanı anındaki eklem tutulumları, izlemde kullanılan ilaçlar ve otoantikörler incelenmiştir. Sarkoidoz, primer olarak göğüs hastalıklarını ilgilendiren bir hastalık gibi görünse de, romatoloji gözünden de heterojen doğası ve eklem tutulumlarıyla oldukça kafa karıştırıcı ve şaşırtıcı bir hastalıktır. Romatoloji pratiğinde akılda tutulması ve üzerinde daha fazla çalışma yapılması gereken hastalıklardan biridir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2023.176.10.05, tarih: 31.10.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: R.M., Dizayn: R.M., Veri Toplama veya İşleme: D.B.G., Analiz veya Yorumlama: D.B.G., Literatür Arama: D.B.G., Yazan: D.B.G.

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

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

KAYNAKLAR

- Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee R, Tazelaar H, Sharma O, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994;11:26-31.
- Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. *J Intern Med*. 2023;293:668-80.
- Musellim B, Kumbasar O, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103:907-12.
- Gurkan OU, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Alper D. Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000. *Ann Saudi Med*. 2004;24:36-9.
- Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz. *Solunum*. 2008.
- Demirkok SS, Basaranoglu M, Akinci ED, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Respir Med*. 2007;101:1147-54.
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2004;25:521-30.
- Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:685-702.
- Ogami R, Otsuka Y, Hasegawa K, Tokumasu K, Obika M, Fujii M, et al. Acute arthritis caused by sarcoidosis. *J Gen Fam Med*. 2023.
- Iannuzzi M, Rybicki B, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med*. 2007;357:2153-65.
- Costabel U, Hunninghake G. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American thoracic society. European respiratory society. World association for sarcoidosis and other granulomatous disorders. *European Respiratory Journal*. 1999;14:735-7.
- Karalezli A, Ünsal M, Gündoğdu C, Dursun G, Başer Y. Sarkoidozlu 50 olgunun değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1998;18:245-54.
- Aytemur ZA, Erdinç M, Erdinç E, Ateş H, Akyürekli O. Clinical features and diagnostic approach to sarcoidosis according to stages. *Tuberk Toraks*. 2003;51:11-6.
- Miwa S, Suda T, Morita S, Inui N, Sato J, Chida K. Clinical analysis of sarcoidosis presenting with heterochronic cardiac involvement. *Respirology*. 2007;12:744-8.
- Fritscher-Ravens A, Ghanbari A, Topalidis T, Pelling M, Kon O, Patel K, et al. Granulomatous mediastinal adenopathy: can endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration differentiate between tuberculosis and sarcoidosis? *Endoscopy*. 2011:955-61.
- Kremer P, Gallinet E, Benmansour A, Despau J, Toussiot E, Wendling D. Sarcoidosis and spondylarthropathy. Three case-reports. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63:405-11.
- Sobolewska B, Baglivo E, Edwards AO, Kramer M, Miserochci E, Palestine AG, et al. Drug-induced sarcoid uveitis with biologics. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30:907-14.
- Chebli JMF, Evangelista RKA, Chebli LA. Persistent Constitutional Symptoms and Cholestasis During Anti-TNF Therapy as a Harbinger of a Surprising Condition. *Gastroenterology*. 2023.
- Kiely PDW, Lloyd ME. Ankle arthritis - an important signpost in rheumatologic practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:23-33.
- Suga Y, Ogawa H. Sarcoidosis of the skin. *Nihon Rinsho*. 1994;52:1603-7.
- Wang Y, Du F, Zhou H. Renal sarcoidosis presenting with chronic kidney disease and hypercalcemia. *Clin Nephrol*. 2023;100:177-80.
- Bergner R, Weiner SM, Kehl G, de Groot K, Tielke S, Asendorf T, et al. Renal disease in sarcoidosis patients in a German multicentric retrospective cohort study. *Respiratory Medicine*. 2023;209:107121.
- Ibrahim AM, Bhandari B, Soriano PK, Quader Z, Gao JZ, Shuster D, et al. Hepatic involvement in systemic sarcoidosis. *Am J Case Rep*. 2018;19:1212-5.
- Benmously R, Chaâbane S, Fenniche S, Marrak H, Mohammed Z, Mokhtar I. Cutaneous sarcoidosis through a hospital series of 28 cases. *Tunis Med*. 2008;86:447-50.
- Ertuğrul A, Tozkoparan E, Balkan A. Sarkoidozlu hasta sonuçlarımız. *Gülhane Tıp Derg*. 2008;50:253-6.
- Sharma SK, Soneja M, Sharma A, Sharma MC, Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools. *Indian J Med Res*. 2012;135:621-9.
- Kiter G, Musellim B, Çetinkaya E, Türker H, Kunt Uzaslan A, Yentürk E, et al. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: A series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis) Sarkoidozlu olgularda klinik görünüm ve tanısal yaklaşım: Türk olgu serisi (sarkoidoz kliniği ve tanı yaklaşımları). *Tuberkuloz ve Toraks*. 2011;59:248-58.
- Terris M, Chaves AD. An epidemiologic study of sarcoidosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1966;94:50-5.
- Harf R, Etchevenaux C, Gleize J, Perrin-Fayolle M, Guerin J, Ollagnier C. Reduced Prevalence of Smokers in Sarcoidosis: Results of a Case-Control Study. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:625-31.
- Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, Petrie GR, Choo-Kang Y, Prescott RJ, et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax*. 1986;41:787-91.
- Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:46.
- Grutters J, Van den Bosch J. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2006;28:627-36.
- Reichel H, Koeffler HP, Bishop JE, Norman AW. 25-Hydroxyvitamin D3 metabolism by lipopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:1-9.
- Baughman R, Janovic J, Ray M, Sweiss N, Lower E. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30:113-20.

35. Sejdic A, Graudal N, Baslund B. Clinical and biochemical presentation of sarcoidosis with high and normal serum angiotensin-converting enzyme. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:487-90.
36. Wang W, Ma Y, Zhang Y, Lin J, He J, Nong Y, et al. Diagnostic and Staging Value of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Comput Math Methods Med.* 2022;22:2022:4657502.
37. Chebbi D, Marzouk S, Snoussi M, Jallouli M, Gouiaa N, Boudawara T, et al. Retrospective study of elderly onset sarcoidosis in Tunisian patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38:e2021016.
38. Kawabata H, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, Hara K, Yatera K. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with sarcoidosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2023;45:479-84.
39. Yildiz F, Kobak Ş, Semiz H, Orman M. Concomitant autoimmune diseases in patients with sarcoidosis in Turkey. *Arch Rheumatol.* 2020;8;35:259-63.
40. Song X, Huang H, Liu Y, Zhao Y, Li S, Xu Z. Coexistence of sarcoidosis and primary Sjögren syndrome: A clinical analysis and literature review. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2017;56:375-7.



Sıçanlarda Lipopolisakkarid Kaynaklı Akut Akciğer Hasarı Modelinde Nintedanibin NLRP3 Yoluyla Akciğerler Üzerindeki Etkileri

Effects of Nintedanib on the Lungs via NLRP3 in a Model of Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury in Rats

✉ Gulchin TANRİVERDİYEVA¹, ✉ Pelin AYDIN^{1,2}, ✉ Erdem TOKTAY³, ✉ Elif ÇADIRCI¹, ✉ Zekai HALICI¹

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

²Erzurum Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye

³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Antifibrotik ve antitümör etkinliği gösterilmiş bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanibin ciddi bir akciğer hastalığı olan akut akciğer hasarı (ALI) modelinde etkileri ve bu hastalığa karşı olası koruyucu etkinliğinin ortaya konulması ve NLRP3 / nükleer faktör kappa B (NF-κB) yoluyla olası etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Bu sıçanlar eşit büyüklükte 5 gruba ayrıldı. Deney başlamadan önce, nintedanib seçilen gruplara 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında oral olarak uygulandı. Nintedanib uygulamasından 24 saat, 12 saat veya 1 saat sonra, ALI için seçilen sıçanlara intratrakeal LPS uygulandı. İnterlökin (IL)-1β ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) miktarları ELISA yöntemiyle, NLRP3, kaspaz-1, IL-1β ve NF-κB gen ekspresyonları ise revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Nintedanib uygulamasının, LPS ile indüklenen ALI'li sıçanların dokularında yüksek NLRP3, kaspaz-1, IL-1β ve NF-κB ekspresyonlarını ve IL-1β ve TNF-α sitokin düzeylerini düşürdüğü gözlemlendi. 50 mg/kg nintedanib alan akciğer hasarı grubunda yer alan sıçanlardan elde edilen bulgular, sağlıklı kontrol grubuna en çok benzeyen bulguları.

Sonuç: ALI ile modellenen sıçanlarda nintedanibin NLRP3/NF-κB sinyal yolunu modüle ettiği ve ALI'nin etkilerini azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ALI, NF-κ, B, nintedanib, NLRP3, tirozin kinaz inhibitörü

ABSTRACT

Aim: To demonstrate the possible protective efficacy of nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with demonstrated antifibrotic and antitumor activity, in a model of acute lung injury (ALI), a severe lung disease, through NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) and nuclear factor kappa B (NF-κB) pathways.

Materials and Methods: In this study, 40 male Wistar albino rats were used. These rats were divided into 5 groups of equal sizes. Before the experiment began, nintedanib was administered orally to selected groups at doses of 25 mg/kg, 50 mg/kg, and 100 mg/kg. At 24 hours, 12 hours, or 1 hour after nintedanib administration, rats selected for the lung injury model were administered intratracheal LPS. Interleukin (IL)-1β and tumor necrosis factor-α (TNF-α) amounts were measured by ELISA method and NLRP3, caspase-1, IL-1β and NF-κB gene expressions were measured by reverse-transcriptase polymerase chain reaction.

Results: It was observed that administration of nintedanib lowered the elevated NLRP3, caspase-1, IL-1β, and NF-κB expressions and the IL-1β and TNF-α cytokine levels in the tissues of rats with LPS-induced ALI. The findings obtained for the rats included in the lung injury group that received 50 mg/kg nintedanib were most similar to those of the healthy control group.

Conclusion: In rats modeled with ALI, nintedanib was shown to modulate the NLRP3/NF-κB signaling pathway and reduce the effects of ALI.

Keywords: ALI, NF-κB, nintedanib, NLRP3, tyrosine kinase inhibitor

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

Tel.: +90 532 386 88 84 **E-posta:** hzekai@atauni.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6854-6059

Geliş tarihi/Received: 21.11.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 10.01.2024

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

©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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



GİRİŞ

Akut akciğer hasarı (ALI), yüksek mortalite oranlarına sahip bir akciğer enflamasyonu türüdür ve alveoler kapiller bariyerin bozulması ve gaz değişimi disfonksiyonu ile karakterizedir^{1,2}. Ayrıca akciğer kompliyansında azalma, kalıcı hipoksemi ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. ALI olguları yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak görülmektedir. Çeşitli faktörler ALI'ye neden olabilir, ancak en yaygın nedenler sepsis, pnömoni, dissemine intravasküler koagülasyon, yanıklar, akut pankreatit, masif kan transfüzyonları, mide içeriğinin aspirasyonu, şok, acil kan transfüzyonları ve travmadır³. Bu akut ve şiddetli hastalığın patogenezi belirsizdir. Mevcut fikir birliği, ALI'nin enflamatuvar bir süreç nedeniyle kontrolsüz sitokin üretiminin neden olduğu hasarın bir sonucu olarak ortaya çıktığını göstermektedir⁴. ALI'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle, ALI ile ilişkili morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak için yeni stratejilere, biyobelirteçlere ve tedavilere ihtiyaç vardır⁵.

Önceki çalışmalar, ALI tedavisinde farklı mekanik ventilasyon tekniklerinin ve farklı farmakolojik ajanların kullanımını incelemiştir⁶⁻⁸. Ancak, çok sayıda çalışmaya rağmen henüz tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Tirozin kinazlar ve ilgili yolakları daha yakın zamanda keşfedilmiş ve tirozin kinazların ve ilgili yolaklarının birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, terapötik yaklaşımlar için yeni hedefler haline gelmişlerdir.

Tirozin kinaz, hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan ve protein fosforilasyonunu katalize eden bir enzimdir. Tirozin kinazlar, amino asit kalıntılarının fosforilasyonu yoluyla hayatta kalma ve diğer çeşitli hücresel işlevler için çok sayıda sinyal yolunu modüle eder. Öte yandan, tirozin kinaz inhibitörleri de ATP ve substratının bağlanmasına müdahale ederek fosforilasyonu önler^{9,10}.

Çeşitli tirozin kinazlar ve inhibitörleri bu etkilerle ilişkilidir. Dahası, zaman geçtikçe yeni tirozin kinazlar ve inhibitörleri keşfedilmeye devam etmektedir. Farklı tirozin kinaz inhibitörleri, inhibe ettikleri reseptörler ve farklı yolaklar üzerindeki etki mekanizmaları ile karakterize edilir. HER ailesinin inhibitörleri (EGFR-1 ve EGFR-2) ve birinci nesil ve ikinci nesil çok hedefli tirozin kinaz inhibitörleri (VEGFR ve PDGFR) bu bileşiklerin bazı örnekleridir¹¹.

Bu inhibitörler arasında, son zamanlarda enflamasyon ve ilgili hastalıklarda deneysel olarak araştırılmaya başlanan ve pulmoner hipertansiyon tedavisi için ruhsat almış olan nintedanib, bu çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Daha önce nintedanibin mezenkimal belirteçlerin ekspresyonunu azalttığı, fosforilasyonu inhibe ettiği ve hemodinamiği iyileştirdiği bulunmuştur¹².

Nintedanib, hem reseptör (FGFR-1, VEGFR-2 ve PDGFR) hem de reseptör olmayan (Src, Lyn ve Lck) tirozin kinazları inhibe

eden çok hedefli birinci nesil tirozin kinaz inhibitörü olarak tasarlanmış bir moleküldür¹³. Nintedanibin yumurtalık kanseri, kolorektal kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine karşı etkinliğine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Önceki çalışmalar incelendiğinde nintedanibin PDGFR üzerinden etkileri nedeniyle idiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanıldığı görülmektedir¹⁴. Ayrıca bu ilacın *in vitro* olarak prostat kanseri hücrelerinde VEGF reseptör ekspresyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiği ve mikrodamar yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir¹⁵. VEGF-C/VEGFR-3 sinyalizasyonunun makrofajlarda deneysel akciğer hasarının etkilerini iyileştirdiği gösterilmiştir, bu da bu mekanizmanın ALI ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tedavisinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir¹⁶.

NLRP3, NLR ailesine ait bir inflamazomdur. İnflamazomlar doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli işlevsel üyeleridir ve en karakteristik inflamazom NLRP3'tür. Enflamasyonla ilişkili ana inflamazom olarak bilinir ve ALI olgularında önemli bir rol oynar¹⁷.

Önceki çalışmalarda nintedanib ve NLRP3 arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Literatürde nintedanib tedavisinin enflamatuvar hücre sayısını azaltarak poliheksametilen guanidinin (PHMG) neden olduğu akciğer hasarını etkili bir şekilde hafiflettiği gösterilmiştir. Ayrıca nintedanibin akciğer dokularında enflamatuvar sitokinlerin ve fibrotik faktörlerin ekspresyonunu ve NLRP3 aktivasyonunu önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar nintedanibin PHMG uygulanan farelerin akciğerlerinde enflamatuvar yanıtı azaltılabileceğini ve pulmoner fibrozisi iyileştirebileceğini düşündürmektedir¹⁸.

ALI kaynaklı mortalitenin epitelyal bariyer fonksiyonunun kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir¹⁹. NLRP3'ün tübüler epitel hücrelerinde TGF-β sinyalizasyonunda düzenleyici bir rolü olduğu gösterilmiş ve ayrıca IL-1β ve IL-18 olgunlaşmasını ve piroptoz indüksiyonunu etkilemenin yanı sıra, NLRP3'ün bağışıklık ve doku hasarını da etkilediği gözlemlenmiştir²⁰.

Bu önceki bulgular ışığında, nintedanibin NLRP3/NF-κB sinyal yolağını modüle ederek ALI'yi hafifletmesi mümkündür. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, antifibrotik ve antitümör etkinliğe sahip olduğu gösterilen bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanibin etkilerini bir ALI modelinde incelemek ve bu hastalığa karşı olası koruyucu etkinliğini ve olası etkinliğinin NLRP3 ve NF-κB yolakları ile bağlantısını göstermektir.

GEREK VE YÖNTEM

1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 240-280 g ağırlığında 40 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Tüm tedaviler ve prosedürler

yerel etik kurul tarafından kabul edilen ulusal kılavuzlara göre gerçekleştirildi. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 26.04.2022, no: E-42190979-000-2200127868). Sıçanlar standart polipropilen kafeslerde, kontrollü sıcaklık (22 ± 1 °C) ve nem (%50-60) ve 12 saatlik aydınlık/karanlık fotoperiyodu olan bir ortamda barındırıldı. Standart gıda ve musluk suyu ad libitum olarak sağlandı.

2. Kimyasallar

Bu çalışmada Nintedanib (Ofev, Boehringer Ingelheim, Almanya), LPS (*E. coli* 055:B5, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Almanya), ketamin (Ketalar 500 mg/10 mL, Pfizer, Türkiye) ve ksilazin (Basilazine %2, Biotek, Türkiye) kullanıldı.

3. Deney Grupları

Sıçanlar, her grupta 8 sıçan olacak şekilde rastgele 5 gruba ayrıldı:

Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu,

Grup 2: ALI grubu (5 mg/kg LPS),

Grup 3: ALI (5 mg/kg LPS) + 25 mg/kg nintedanib (NDN),

Grup 4: ALI (5 mg/kg LPS) + 50 mg/kg NDN,

Grup 5: ALI (5 mg/kg LPS) + 100 mg/kg NDN.

4. Deneysel Tasarım ve Kullanılan İlaçların Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan 40 erkek Wistar albino sıçan rastgele eşit büyüklükte 5 gruba ayrılmıştır. Nintedanib seçilen gruplara 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında oral gavaj yoluyla uygulandı. Nintedanib uygulamasından 24 saat, 12 saat veya 1 saat sonra, seçilen sıçanlara LPS uygulandı. Bu 3 dozaj seçilirken nintedanibin yarılanma ömrü göz önünde bulunduruldu^{21,22}.

Son doz verildikten 1 saat sonra sıçanlar ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) ile anestezi altına alındı²³. Sterilizasyonun ardından cerrahi neşter kullanılarak orta hat boyun insizyonu

yapıldı. Kesi yapıldıktan sonra, 5 mg/kg LPS²⁴ (Sigma-Aldrich) 0,2 mL %0,09 NaCl içinde çözüldü ve sağlıklı kontrol grubu hariç tüm gruplara intratrakeal olarak uygulandı. Akciğerlerin homojen infiltrasyonunu sağlamak için sıçanlar 3 eksenle tekrar tekrar döndürüldü. Daha sonra insizyon cerrahi olarak dikildi ve sodyum fusidat (%2) topikal olarak uygulandı²⁵. Sıçanlar 24 saat sonra 50 mg/kg gibi yüksek bir dozda tiyopental ile ötenazi edildi ve ardından kan ve akciğer dokusu örnekleri toplandı.

5. Moleküler Testler

Bu çalışma *in vivo* olarak gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında gen ekspresyonları moleküler olarak incelendi. Akciğer NLRP3, kaspaz-1, NF-κB ve IL-1β mRNA ekspresyonlarını incelemek için revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanıldı (Tablo 1). Bu amaçla, akciğer doku örnekleri homojenize edildi. RNA'ları izole edildi, cDNA'ları sentezlendi ve mRNA ekspresyonları kantitatif olarak incelendi.

6. RT-PCR

6.1. Akciğer Dokularından RNA Ekstraksiyonu

Akciğer örnekleri ayrı ayrı tartıldı ve RNAlater RNA Stabilizasyon Reaktif (QIAGEN, Almanya) ile 4 haftaya kadar 4 °C'de saklandı. Dokular TissueLyser II (QIAGEN) ile homojenize edildi ve RNA ekstraksiyonu QIAcube RNA izolasyon cihazında (QIAGEN) gerçekleştirildi. Toplam mRNA 260 nm'de nanodrop spektrofotometrisi (EPOCH, Biotek) ile ölçüldü.

6.2. RNA'dan cDNA Elde Etme

cDNA sentezi, bir cDNA ters transkripsiyon kiti kullanılarak toplam RNA'dan gerçekleştirildi. Her reaksiyon kitin talimatlarında belirtilen RNA miktarı ile gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA miktarı nanodrop spektrofotometresi (EPOCH Plate, Biotek) ile ölçüldü ve cDNA -20 °C'de saklandı.

Tablo 1. RT-PCR gen dizilimi

GAPDH	NM_017008.4	F: GCA AGT TCA ACG GCA CAG R: CTC AAC AGT ATA AAG AGC
NF-κB	NM_001276711.1	F: GAG ATT GTG CCA AGA GTG AC R: CTT GTC TTC CAT GGT GGA TG
NLRP3	NM_001191642.1	F: GTG GAG ATC CTA GGT TTC TCT G R: CAG GAT CTC ATT CTC TTG GAT C
IL-1β	NM_031512.2	F: TGC TGT CTG ACC CAT GTG AG R: GTC GTT GCT TGT CTC TCC TTG
Caspase-1	NM_012762.3	F: GAG CTG ATG TTG ACC TCA GAG R: CTG TCA GAA GTC TTG TGC TCT G

RT-PCR: Revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, NF-κB: Nükleer faktör kappa B

6.3. Gerçek Zamanlı PCR ile mRNA İfadelerinin Kantitatif İncelenmesi

Akciğer mRNA ekspresyonları SYBR GREEN Gen İfadesi Master Karışım Kiti kullanılarak incelendi. Referans gen olarak GAPDH kullanıldı. Önerilen döngülerde gerçekleştirilen amplifikasyon ve kantifikasyon işlemleri için önerilen miktarda cDNA pipetlendi.

6.4. Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi (ELISA)

80 °C'de saklanan akciğer örnekleri TissueLyser II cihazı (QIAGEN) kullanılarak sıvı nitrojen içinde fiziksel homojenizasyona tabi tutuldu. Her örnek 100 mg olacak şekilde tartıldı. Tartılan dokular daha sonra TissueLyser II cihazı kullanılarak bir Eppendorf tüpünde 1 mL PBS homojenat tamponu içinde homojenize edildi. Daha sonra, dokular kitlerin üreticisi tarafından önerildiği şekilde ELISA için santrifüjlendi. Elde edilen süpernatantların interlökin (IL)-1β ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) sitokin seviyeleri ölçüldü.

IL-1β ölçümleri için sıçan IL-1β ELISA kiti (Kat. No. E0119RA-96T, BTLAB, UK), TNF-α ölçümleri için ise sıçan TNF-α ELISA kiti (Kat. No. E0764RA-96T) kullanıldı. Protein miktarları Lowry yöntemi kullanılarak ölçüldü ve elde edilen veriler hücre protein konsantrasyonlarına göre normalize edildi.

7. Histopatolojik Yöntem

Nekropsi ile elde edilen akciğer dokuları %3,7'lik nötral formalin solüsyonuna yerleştirildi. Dokulara rutin alkol-ksilol takip işlemleri uygulandı ve ardından dokular parafin bloklara gömüldü. 5 µm kalınlığındaki kesitler poly-L-lysine lamlara aktarılmış ve Masson's trichrome ile boyandı. Akciğer dokularında gözlenen perivasküler ödem, submukozal ödem, alveolar septal kalınlaşma ve enflamasyon gibi histopatolojik bulgular, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yok (0), hafif (1), orta (2) veya şiddetli (3) olarak yarı kantitatif olarak puanlandı.

İstatistiksel Analiz

Ct değerleri cihaz ile otomatik olarak ΔCt değerlerine dönüştürüldü ve elde edilen sonuçlar IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics 25.0 (IBM Corp., ABD) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Homojen olmayan varyansa sahip veriler tek yönlü ANOVA ve post-hoc çoklu karşılaştırma testi olarak Games-Howell testine tabi tutuldu. Homojen varyansa sahip veriler tek yönlü ANOVA ve post-hoc çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testine tabi tutuldu. P<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

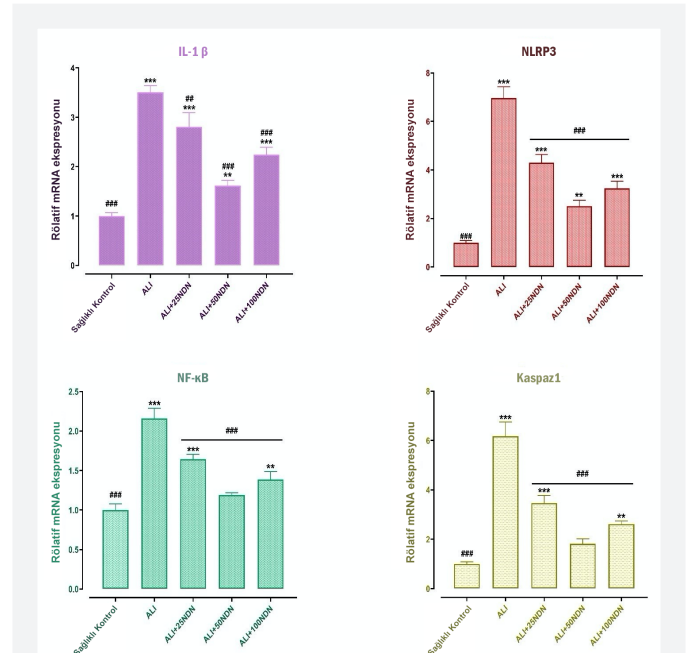
1. Moleküler Bulgular

1.1. Akciğer Dokularında Kaspaz-1 Ekspresyonu

Grupların kaspaz-1 ekspresyonları incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük kaspaz-1 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu belirlendi. ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı derecede daha yüksek kaspaz-1 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu da gözlemlendi (p<0,001). ALI + NDN gruplarının kaspaz-1 ekspresyonları incelendiğinde, nintedanibin her 3 dozunu da alan grupların ALI grubuna kıyasla çok anlamlı derecede düşük kaspaz-1 ekspresyonlarına sahip olduğu, en düşük kaspaz-1 ekspresyonunun ALI + 50 NDN grubunda olduğu görüldü (p<0,001).

1.2. Akciğer Dokularında IL-1β Ekspresyonu

Grupların IL-1β ekspresyonları incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük IL-1β ekspresyon seviyelerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca, ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı derecede daha yüksek IL-1β ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gözlemlendi (p<0,001). ALI + NDN gruplarının IL-1β ekspresyonları incelendiğinde, nintedanibin her 3 dozunu da alan grupların ALI grubuna kıyasla çok anlamlı derecede düşük IL-1β ekspresyonlarına sahip olduğu, en düşük IL-1β ekspresyonunun ALI + 50 NDN grubunda olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 1).



Şekil 1. Akciğer dokularında IL-1β, NLRP3, NF-κB ve kaspaz-1 ifadeleri

***Sağlıklı gruba göre p<0,001'i ifade eder. ###ALI grubuna kıyasla p<0,001'i belirtir

1.3. Akciğer Dokularında NF-κB Ekspresyonu

Grupların NF-κB ekspresyonları incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük NF-κB ekspresyonuna sahip olduğu belirlendi. ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı derecede daha yüksek NF-κB ekspresyon seviyelerine sahip olduğu da gözlemlendi ($p<0,001$). ALI + NDN gruplarının NF-κB ekspresyonları incelendiğinde, nintedanibin her 3 dozunu da alan grupların ALI grubuna kıyasla çok önemli ölçüde daha düşük NF-κB ekspresyonlarına sahip olduğu, en düşük NF-κB ekspresyonunun ALI + 50 NDN grubunda olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 1).

1.4. Akciğer Dokularında NLRP3 Ekspresyonu

Grupların NLRP3 ekspresyonları incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük NLRP3 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı düzeyde daha yüksek NLRP3 ekspresyonuna sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). ALI + NDN gruplarının NLRP3 ekspresyonları incelendiğinde, nintedanibin her 3 dozunu da alan grupların ALI grubuna kıyasla çok anlamlı derecede düşük NLRP3 ekspresyonuna sahip olduğu, en düşük NLRP3 ekspresyonunun ALI + 50 NDN grubunda olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 1).

2. ELISA Bulguları

2.1. Nintedanibin Akciğer Dokularında TNF-α Sitokin Düzeyleri Üzerine Etkisi

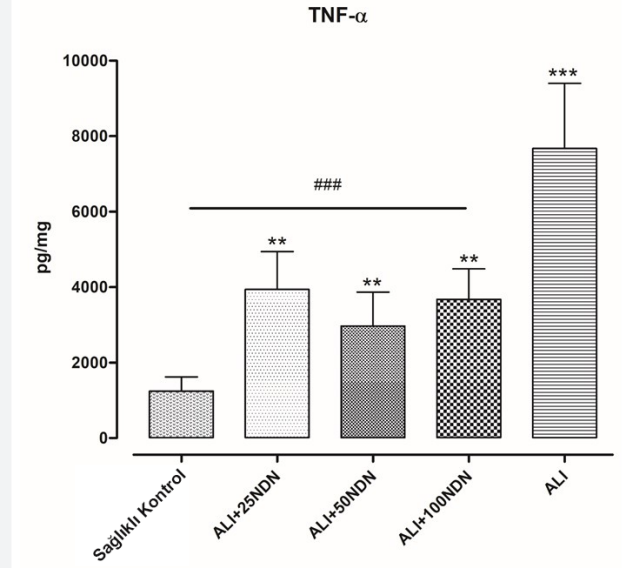
Grupların TNF-α seviyeleri incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük TNF-α seviyelerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca, ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı derecede daha yüksek TNF-α seviyelerine sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). ALI + NDN gruplarının TNF-α seviyeleri ALI grubuna kıyasla çok anlamlı derecede düşüktü. ALI + NDN grupları arasında, ALI + 50 NDN grubunun TNF-α seviyelerinin sağlıklı kontrol grubununkilere en çok benzediği bulundu (Şekil 2).

2.2. Nintedanibin Akciğer Dokularında IL-1β Sitokin Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Grupların IL-1β seviyeleri incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun en düşük IL-1β seviyelerine sahip olduğu belirlendi. Ayrıca, ALI grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla çok anlamlı derecede daha yüksek IL-1β seviyelerine sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). ALI + NDN gruplarının IL-1β düzeyleri incelendiğinde, nintedanibin her 3 dozunu da alan grupların ALI grubuna kıyasla çok anlamlı derecede düşük IL-1β düzeylerine sahip olduğu, en düşük IL-1β düzeylerinin ALI + 25 NDN ve ALI + 50 NDN gruplarında olduğu görüldü ($p<0,001$). ALI + NDN grupları arasında, ALI + 50 NDN grubunun IL-1β seviyeleri sağlıklı kontrol grubununkilere en çok benzeyen seviyelerdi (Şekil 3).

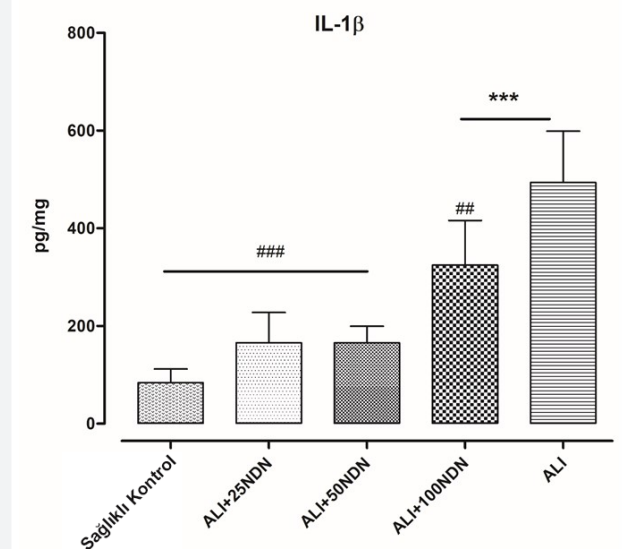
3. Histopatolojik Bulgular

Sağlıklı kontrol grubunun histopatolojik incelemesinde, akciğer dokularındaki bronşlar, terminal bronşiyoller, respiratuvar bronşiyoller, alveolar keseler, alveolar duvarlar, arterler, venler ve kapiller damar yapıları ayrıntılı olarak incelendi. Herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 4A, 4B).



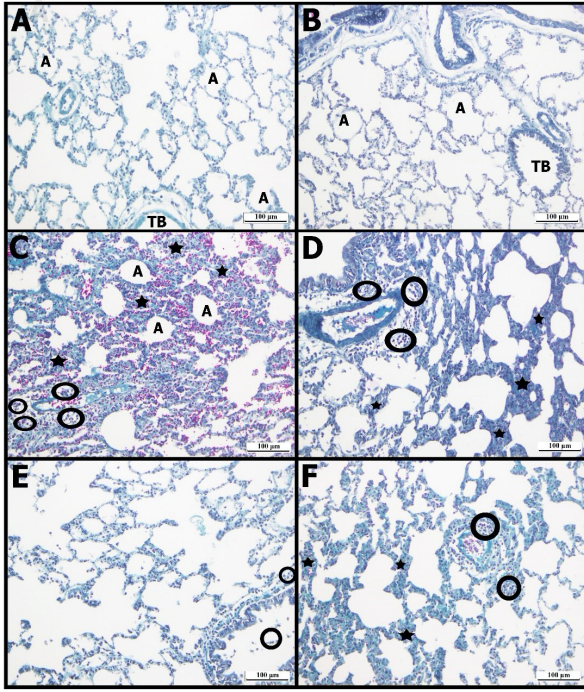
Şekil 2. Akciğer dokusu TNF-α ELISA sonuçları

***Sağlıklı gruba göre $p<0,001$ 'i ifade eder. ###ALI grubuna kıyasla $p<0,001$ 'i belirtir



Şekil 3. Akciğer dokusu IL-1β ELISA sonuçları

***Sağlıklı gruba göre $p<0,001$ 'i ifade eder. ###ALI grubuna kıyasla $p<0,001$ 'i belirtir



Şekil 4. Masson trikrom boyama ile akciğer histopatolojisi bulguları. A, B: Sağlıklı kontrol grubu, C: ALI grubu, D: ALI + NDN 25 grubu, E: ALI + NDN 50 grubu, F: ALI + NDN 100 grubu (A: alveoller, TB: terminal bronşiyol, AD: alveol duvarı, Daire: alveoler duvar kalınlaşması ve perivasküler veya submukozal ödem, Yıldız: alveolar septal kalınlaşma)

ALI grubunda vasküler adventisyada ileri derecede ödem alanları ve çok sayıda enflamatuvar hücre (görüntülerde daireler) bulundu. Akciğerlerin solunum parankimini kapsayan alveolar ağacın alveolar duvarlarında ileri ödem nedeniyle alveolar septal kalınlaşma (yıldızlar) gözlemlendi. Bu dokuda alveollerini yer yer infiltre eden eritrosit kümeleri bir diğer önemli bulguydu (Şekil 4C).

ALI grubuna benzer şekilde, ALI + 25 NDN grubunda da ödem ve enflamatuvar hücrelere bağlı submukozal kalınlaşma gözlemlenmiştir. Ancak gözlenen bulgular ALI + 25 NDN grubunda ALI grubuna kıyasla o kadar şiddetli değildi (Şekil 4D). ALI + 25 NDN grubunda gözlenen alveolar septal kalınlaşma da ALI grubuna kıyasla şiddetli değildi (Şekil 4D).

ALI + 50 NDN grubunda damarları çevreleyen submukoza ve terminal bronşiyollerin etrafındaki ödemli alanların belirgin şekilde iyileştiği gözlemlendi. ALI + 50 NDN grubundaki alveolar septal kalınlaşma sağlıklı kabul edilebilecek kadar önemsizdi. Bu dokularda enflamatuvar hücreler de nadiren gözlemlendi. Genel olarak, bu grubun sağlıklı kontrol grubuna benzer bir histolojik görünüme sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4E).

ALI + 100 NDN grubunda da damarların etrafında submukozal ödemli alanlar gözlemlendi. Ancak bu grupta gözlenen bulgular ALI grubundaki kadar şiddetli değildi. Ayrıca bu grupta hafif alveolar septal kalınlaşma gözlemlendi (Şekil 4F).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, nintedanibin NLRP3/NF-κB aracılığıyla LPS ile indüklenen ALI üzerindeki etkileri incelenmiştir. IL-1β, kaspaz-1, NLRP3 ve NF-κB'nin yüksek ekspresyonlarının ve LPS uygulamasına bağlı olarak artan IL-1β ve TNF-α sitokin seviyelerinin, nintedanibin seçilen 3 dozunun da uygulanmasıyla azaldığı gözlemlenmiştir. Nintedanibin 50 mg dozunda uygulanması özellikle enflamasyonu ve pulmoner ödemi iyileştirmiş ve nihayetinde ALI'yi hafifleterek neredeyse sağlıklı kontrol dokularında görülenle aynı duruma ulaştırmıştır.

LPS bir glikolipiddir ve Gram-negatif bakterilerin dış membranlarında bulunan LPS, özellikle serumda bulunan spesifik bir lipopolisakkarit bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır²⁶. LBP'ye bağlanan LPS, bağışıklık hücrelerindeki CD14/TLR-4 reseptör kompleksini aktive ederek enflamatuvar mediatörlerin üretimini tetikler. Gram-negatif bakteriyel sepsisin önemli bir aracı olan LPS, insanlarda ve hayvanlarda Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların etkilerini incelemek için çok kullanışlı bir araç oluşturmaktadır. Bu yaklaşım, bakteriyel enfeksiyon durumlarında ortaya çıkan enflamatuvar yanıtların etkilerinin incelenmesine olanak sağlamaktadır²⁷. LPS ayrıca immün yanıtların neden olduğu ALI'yi incelemek için en uygun modellerden biridir²⁸. Akciğer, vasküler ve hava yolu yapıları olmak üzere iki temel anatomik yapıdan oluşur. Akciğer epiteli, akciğeri özellikle zararlı toksinlerden korur. Hem hava yolu hem de vasküler yapıları örten epitel dokular ALI'de önemli rol oynar²⁹. NF-κB yolağının aktivasyonu ve hava yolu epitelinin enflamasyonu, akciğer hasarına verilen en önemli lokal ve sistemik yanıtlardır³⁰. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), LPS ile indüklenen NF-κB aktivasyonunu düzenler³¹ ve NF-κB stimülasyonu çok sayıda hücre içi sinyal yolağını aktive eder^{32,33}. NF-κB ayrıca enflamasyonun ana düzenleyicisi olarak bilinen NLRP3'ü de aktive eder. NF-κB, pro-IL-1β'yı doğrudan aktif IL-1β'ya dönüştürerek ve NLRP3'ü prokaspaz-1'i aktif kaspaz-1'e dönüştürmek üzere aktive ederek enflamatuvar yanıtı düzenler³⁴. PDGFRβ/Akt/NF-κB/NLRP3 yolağının inhibisyonu ve NF-κB aktivitesinin modülasyonunun ALI'yi hafifletmek için etkili mekanizmalar olduğu gösterilmiştir^{35,36}. NLRP3 temel olarak iki şekilde aktive olur. Birinci tür aktivasyon, yukarıda belirtildiği gibi, NF-κB ve IL-1β aracılığıyla gerçekleşir. İkinci tip aktivasyon ise doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde bulunan ve çeşitli patojenlerle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP'lar) veya hasarla ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'lar) tarafından aktive edilebilen önemli sinyal reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir³⁷. NLRP3, ASC aracılığıyla pro-kaspaz-1

ile bir kompleks oluşturarak enflamasyona neden olan birincil proteindir. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu prokaspaz-1'in kaspaz-1'e dönüşmesine yol açar. Bu dönüşüm de olgun IL-1β ve IL-18'in üretimini ve salgılanmasını tetikler³⁸. IL-1β, IL-18 ve TNF-α, PRR aktivasyonuna yanıt olarak makrofajlar tarafından üretilen önemli proenflamatuvar sitokinlerdir. TNF üretimi esas olarak transkripsiyon düzeyinde düzenlenir. NLRP3'ün ALI'ye neden olan *Staphylococcus aureus*³⁹, *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁰, *Mycobacterium tuberculosis*⁴¹ ve influenza A virüsü⁴² gibi enfeksiyöz ajanların fizyopatolojisinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada, LPS'ye bağlı olarak artan NF-κB ve NLRP3 transkripsiyonunun çeşitli tedavi yöntemleriyle azaltılmasının, proenflamatuvar TNF-α ve IL-1β sitokinlerinin miktarlarını azaltarak akciğer hasarını hafifletmede etkili olduğu bulunmuştur⁴³. Önceki çalışmalar da NLRP3'ün ALI'de önemli rol oynadığını ve NLRP3 antagonistleri ile deneysel tedavinin ALI'ye karşı çok önemli faydalar sağladığını göstermiştir^{17,44}.

Bu çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmanın bulguları NLRP3/NF-κB sinyal yolağının LPS uygulamasına bağlı olarak aktive olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek NLRP3, NF-κB, kaspaz-1 ve IL-1β gen ekspresyonları ile TNF-α ve IL-1β sitokin düzeylerinin nintedanib tedavisi ile hafiflediği bulunmuştur. Bu bulgular, LPS uygulamasını takiben artan reseptör aktivasyonu nedeniyle enflamatuvar kaskadın indüklendiğini ve NLRP3'ün NF-κB sinyal yolağını aktive etmesi sonucu artan sitokin salınımı nedeniyle akciğer hasarının meydana geldiğini düşündürmektedir⁴⁵. Dahası, nintedanib alan gruplarda bu enflamatuvar kaskadın oldukça etkili bir şekilde bloke edildiği gözlemlenmiştir. Daha önceki klinik çalışmalarda, ALI hastalarının alveolar makrofajları tarafından yüksek düzeyde IL-1 ve IL-18 üretildiği tespit edilmiş ve IL-1 ve IL-18 üretimindeki bu artışın mortalite ve morbidite ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir^{46,47}. IL-1 ve IL-18 sitokinlerinin NLRP3 yolağı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, ALI ile ilgili önceki deneysel çalışmalarda IL-1 ve IL-18 sitokinlerinin antagonize edilmesiyle çok olumlu sonuçlar elde edilmiştir^{48,49}.

Nintedanib birinci nesil çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı azalttığı ve vasküler hücrelerin çoğalmasını engellediği için idiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılır⁵⁰. İdiyopatik pulmoner fibroze ek olarak, fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları olgularında kullanım için onaylanmıştır. Nintedanib böylece dünya çapında meydana gelen yaygın sağlık sorunlarına karşı uygulanabilir ve kullanımı ilgi odağı haline gelmiştir. Nintedanibin PDGF ve FGF reseptörlerinin fosforilasyonunu bloke ederek pulmoner arterlerdeki neointimal lezyonları ve

medial duvar kalınlaşmasını iyileştirmesi nedeniyle pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılabileceği gösterilmiştir¹². Nintedanib hem reseptör hem de reseptör olmayan tirozin kinazları inhibe eder. Önceki çalışmalar Src tirozin kinaz inhibisyonunun ALI'yi hafiflettiğini göstermiştir⁵¹. Reseptörleri tirozin kinaz inhibitörleri tarafından hedeflenen bir büyüme faktörü olan PDGF, pulmoner fibroz, ALI ve ARDS gibi akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar. Enflamasyon sırasında monositler ve granülositler için kemotaktik bir faktördür ve PDGF'nin aşırı ekspresyonu enflamatuvar hasarı indükleyebilir⁵². PDGFR'ye ek olarak, su ve proteinlere karşı vasküler geçirgenliği doğrudan düzenleyerek birçok organda önemli roller oynayan VEGF'nin reseptörleri de nintedanib tarafından hedeflenmektedir. VEGF, mRNA ekspresyonunu artırır, enflamasyonu aktive eder ve ALI olgularında kapiller sızıntıya ve pulmoner ödeme neden olur⁵³. Ayrıca, VEGF inhibisyonunun ALI'ye bağlı pulmoner ödemi azalttığı gösterilmiştir⁵⁴. Daha önce yapılan bir çalışma, nintedanibin prostat kanseri hücrelerinde artan VEGF reseptörlerini azaltarak anjiyogenezi inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada nintedanib uygulaması sonucunda mikrovasküler yoğunluğun azaldığı da gözlemlenmiştir¹⁵. Bu çalışmanın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, nintedanibin hem büyüme faktörleri aracılığıyla hem de doğrudan doğuştan gelen bağışıklık sistemi yoluyla enflamasyonu baskıladığı ve ALI'yi hafiflettiği söylenebilir.

Nintedanibin bu çalışmada gözlemlenen olası etkileri NLRP3 üzerindeki doğrudan etkileriyle de açıklanabilir. Esas olarak idiyopatik pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılan nintedanib, çeşitli sinyal yolları üzerindeki etkileri nedeniyle literatürde birçok çalışmanın odağı olmuştur. Ancak bugüne kadar sadece bir çalışmada nintedanib ve NLRP3 arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, nintedanibin akciğerlerdeki NLRP3 enflamatuvar yanıtının aktivasyonunu azaltarak ve pulmoner fibrozu iyileştirerek akciğer fibrozunu hafifletebildiği ve ayrıca nintedanibin IL-1 ve TNF-α seviyelerini azalttığı gösterilmiştir¹⁸. Nintedanibin anti-enflamatuvar etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada, IL-1 düzeylerini azalttığı bulunmuştur⁵⁵. Bu çalışmada nintedanibin ALI'de NLRP3 üzerindeki etkileri literatürde ilk kez aydınlatılmıştır.

Bu çalışma aynı zamanda akciğer dokularındaki iyileşmeyi histopatolojik olarak da göstermiştir. ALI grubunun histopatolojik bulguları incelendiğinde, yaygın perivasküler ve submukozal ödem olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda alveolar septal kalınlaşma ve şiddetli enflamasyon tespit edildi. Nintedanibin her üç dozunun da verildiği gruplarda bu bulguların şiddetinin azaldığı ve ALI'nin hafiflediği gözlemlendi. ALI + 50 NDN grubunda ise bu bulguların çok hafif ve sağlıklı gruba yakın olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı, spesifik proteinlerin tanımlanmasında kullanılan Western blot analizinin akciğer dokusunda yapılamamış olmasıdır.

SONUÇ

Bu çalışma için tasarlanan ALI modeli aracılığıyla, ilk kez nintedanibin, NLRP3/NF-κB sinyal yolu yoluyla LPS kaynaklı ALI'yi azalttığı gösterilmiştir. Nintedanibin, LPS kaynaklı ALI olgularında NLRP3, IL-1β, kaspaz-1 ve NF-κB gen ekspresyonlarını ve IL-1β ve TNF-α sitokin düzeylerini azalttığı moleküler, biyokimyasal ve histopatolojik olarak doğrulandı. Bu sonuçlar, nintedanibin ALI'ye karşı koruma sağlayarak faydalı sonuçlar sağlama olasılığını desteklemekte ve bu ilacın kullanımının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Gülçin Tanrıverdiye'nin yüksek lisans tezinin bir parçasıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 26.04.2022, no: E-42190979-000-2200127868).

Hasta Onayı: Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.H., G.T., P.A., E.T., E.Ç., Konsept: Z.H., G.T., Dizayn: Z.H., G.T., Veri Toplama veya İşleme: P.A., E.T., E.Ç., Analiz veya Yorumlama: P.A., E.T., E.Ç., Literatür Arama: Z.H., G.T., Yazan: Z.H., G.T.

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

Finansal Destek: Araştırmamızın maddi desteği Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından sağlanmıştır (TYL-2023-11601).

KAYNAKLAR

1. Zhang Z, Wang X, Ma C, Li Z, Chen H, Zhang Z, et al. Genipin protects rats against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by reinforcing autophagy. *Int Immunopharmacol*. 2019;72:21-30.
2. Wu P, Yan H, Qi J, Jia W, Zhang W, Yao D, et al. L6H9 attenuates LPS-induced acute lung injury in rats through targeting MD2. *Drug Dev Res*. 2020;81:85-92.
3. Tai W, Xu Y, Ding J, Wu H, Du M, Qu X, et al. Fibrocytes Ameliorate Acute Lung Injury by Decreasing Inflammatory Cytokine and Chemokine Levels and Reducing Neutrophil Accumulation in the Lung. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44:1526-36.
4. Liang Y, Yang N, Pan G, Jin B, Wang S, Ji W. Elevated IL-33 promotes expression of MMP2 and MMP9 via activating STAT3 in alveolar macrophages during LPS-induced acute lung injury. *Cell Mol Biol Lett*. 2018;31:23:52.

5. Mokrá, D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment. *Physiol Res*. 2020;31;69:S353-66.
6. Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;30;3:CD009098.
7. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, Mokry J. Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci*. 2019;25;20:4765.
8. Patel VJ, Biswas Roy S, Mehta HJ, Joo M, Sadikot RT. Alternative and Natural Therapies for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;16;2018:2476824.
9. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005;14;353:172-87.
10. Thompson AM, Rewcastle GW, Tercel M, Dobrusin EM, Fry DW, Kraker AJ, et al. Tyrosine kinase inhibitors. 1. Structure-activity relationships for inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by 2,3-dihydro-2-thioxo-1H-indole-3-alkanoic acids and 2,2'-dithiobis(1H-indole-3-alkanoic acids). *J Med Chem*. 1993;20;36:2459-69.
11. Natoli C, Perrucci B, Perrotti F, Falchi L, Iacobelli S; Consorzio Interuniversitario Nazionale per Bio-Oncologia (CINBO). Tyrosine kinase inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets*. 2010;10:462-83.
12. Tsutsumi T, Nagaoka T, Yoshida T, Wang L, Kuriyama S, Suzuki Y, et al. Nintedanib ameliorates experimental pulmonary arterial hypertension via inhibition of endothelial mesenchymal transition and smooth muscle cell proliferation. *PLoS One*. 2019;24;14:e0214697.
13. Varone F, Sgalla G, Iovene B, Bruni T, Richeldi L. Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:167-75.
14. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;29;370:2071-82.
15. da Silva RF, Nogueira-Pangrazi E, Kido LA, Montico F, Arana S, Kumar D, et al. Nintedanib antiangiogenic inhibitor effectiveness in delaying adenocarcinoma progression in Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate (TRAMP). *J Biomed Sci*. 2017;12;24:31.
16. Yamashita M, Niisato M, Kawasaki Y, Karaman S, Robciuc MR, Shibata Y, et al. VEGF-C/VEGFR-3 signalling in macrophages ameliorates acute lung injury. *Eur Respir J*. 2022;14;59:2100880.
17. Li D, Ren W, Jiang Z, Zhu L. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury. *Mol Med Rep*. 2018;18:4399-409.
18. Kim HY, Kim MS, Kim SH, Joen D, Lee K. Protective Effects of Nintedanib against Polyhexamethylene Guanidine Phosphate-Induced Lung Fibrosis in Mice. *Molecules*. 2018;7;23:1974.
19. Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, Kaminski N, Dalton SL, Huang X, et al. TGF-beta is a critical mediator of acute lung injury. *J Clin Invest*. 2001;107:1537-44.
20. Lorenz G, Darisipudi MN, Anders HJ. Canonical and non-canonical effects of the NLRP3 inflammasome in kidney inflammation and fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:41-8.
21. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-87.
22. Ma HJ, Huang XL, Liu Y, Fan YM. Sulfur dioxide attenuates LPS-induced acute lung injury via enhancing polymorphonuclear neutrophil apoptosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33:983-90.
23. Chimenti L, Camprubi-Rimblas M, Guillaumat-Prats R, Gomez MN, Tijero J, Blanch L, et al. Nebulized Heparin Attenuates Pulmonary Coagulopathy and Inflammation through Alveolar Macrophages in a Rat Model of Acute Lung Injury. *Thromb Haemost*. 2017;117:125-34.
24. Aydin P, Magden ZBA, Uzuncakmak SK, Halici H, Akgun N, Mendil AS, et al. Avanafl as a Novel Therapeutic Agent Against LPS-Induced Acute Lung Injury via Increasing CGMP to Downregulate the TLR4-NF-κB-NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *Lung*. 2022;200:561-72.

25. Liu Y, Zhou J, Luo Y, Li J, Shang L, Zhou F, et al. Honokiol alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via Nrf2 activation in vitro and in vivo. *Chin Med*. 2021;29:16:127.
26. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:L379-99.
27. Yılmaz Sipahi E, Atalay F. Experimental Models of Acute Lung Injury. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16:69-77.
28. Chen H, Bai C, Wang X. The value of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury model in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4:773-83.
29. Wang X, Adler KB, Erjefalt J, Bai C. Airway epithelial dysfunction in the development of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1:149-55.
30. Cheng DS, Han W, Chen SM, Sherrill TP, Chont M, Park GY, et al. Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2007;15:178:6504-13.
31. Kim HJ, Lee HS, Chong YH, Kang JL. p38 Mitogen-activated protein kinase up-regulates LPS-induced NF-kappaB activation in the development of lung injury and RAW 264.7 macrophages. *Toxicology*. 2006;225:36-47.
32. Tang J, Xu L, Zeng Y, Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF-kB signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021;91:107272.
33. Shaikat A, Guo YF, Jiang K, Zhao G, Wu H, Zhang T, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced Acute Lung Injury through attenuating NF-κB and MAPK activation. *Microb Pathog*. 2019;132:302-12.
34. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation—the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2017;9:18:861-9.
35. Li J, Ma J, Li M, Tao J, Chen J, Yao C, et al. GYY4137 alleviates sepsis-induced acute lung injury in mice by inhibiting the PDGFRβ/Akt/NF-κB/NLRP3 pathway. *Life Sci*. 2021;15:271:119192.
36. Fan Z, Yao J, Li Y, Hu X, Shao H, Tian X. Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;1;8:3451-9.
37. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2016;13:148-59.
38. Kim EH, Park MJ, Park S, Lee ES. Increased expression of the NLRP3 inflammasome components in patients with Behçet's disease. *J Inflamm (Lond)*. 2015;2:12:41.
39. Miller LS, Pietras EM, Uricchio LH, Hirano K, Rao S, Lin H, et al. Inflammasome-mediated production of IL-1β is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo. *J Immunol*. 2007;179:6933-42.
40. Cohen TS, Prince AS. Activation of inflammasome signaling mediates pathology of acute *P. aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest*. 2013;123:1630-7.
41. Mishra BB, Moura-Alves P, Sonawane A, Hacohen N, Griffiths G, Moita LF, et al. Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6 is a potent activator of the NLRP3/ASC inflammasome. *Cell Microbiol*. 2010;12:1046-63.
42. Allen IC, Scull MA, Moore CB, Holl EK, McElvania-TeKippe E, Taxman DJ, et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity*. 2009;30:556-65.
43. Du ZA, Sun MN, Hu ZS. Saikosaponin A Ameliorates LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflammation*. 2018;41:193-8.
44. Wang L, Lei W, Zhang S, Yao L. MCC950, a NLRP3 inhibitor, ameliorates lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mice. *Bioorg Med Chem*. 2021;30:115954.
45. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation—the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2017;18:861-9.
46. Jordan JA, Guo RF, Yun EC, Sarma V, Warner RL, Crouch LD, et al. Role of IL-18 in acute lung inflammation. *J Immunol*. 2001;167:7060-8.
47. Kuipers MT, Aslami H, Janczy JR, van der Sluijs KF, Vlaar AP, Wolthuis EK, et al. Ventilator-induced lung injury is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Anesthesiology*. 2012;116:1104-15.
48. Wu J, Yan Z, Schwartz DE, Yu J, Malik AB, Hu G. Activation of NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages contributes to mechanical stretch-induced lung inflammation and injury. *J Immunol*. 2013;190:3590-9.
49. Mulligan MS, Ward PA. Immune complex-induced lung and dermal vascular injury. Differing requirements for tumor necrosis factor-α and IL-1. *J Immunol*. 1992;149:331-9.
50. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019;54:1900161.
51. Oyaizu T, Fung SY, Shiozaki A, Guan Z, Zhang Q, dos Santos CC, et al. Src tyrosine kinase inhibition prevents pulmonary ischemia-reperfusion-induced acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2012;38:894-905.
52. El-Agamy DS. Nilotinib ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;253:153-60.
53. Mura M, dos Santos CC, Stewart D, Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97:1605-17.
54. Jo YY, Kim DW, Choi JY, Kim SG. 4-Hexylresorcinol and silk sericin increase the expression of vascular endothelial growth factor via different pathways. *Sci Rep*. 2019;9:3448.
55. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349:209-20.



Hipotalamik Adrenal Eksen ve Tiroid Fonksiyon Değişikliklerinin Kritik COVID-19 Hastalarının Prognozuna Etkisi

Effect of Hypothalamic Adrenal Axis and Thyroid Function Alterations on Prognosis of Critically Ill COVID-19 Patients

© Muhammet KORKUSUZ¹, © Sulbiye KARABURGU², © Tayfun ET¹, © Rafet YARIMOĞLU³, © Nuh KUMRU³

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

²Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

³Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Karaman, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarının adrenal ve tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin prognoz üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastalarını içeren retrospektif bir değerlendirmeydi. Serum kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) düzeyleri ilk yatışta ve yatış sırasında iki kez daha ölçüldü. Hormonların yanı sıra rutin biyokimya, hemogram, C-reaktif protein, prokalsitonin, fibrinojen ve D-dimer seviyeleri de ölçüldü. Her hasta için YBÜ'de kalış süresi boyunca tüm nedenlere bağlı ölümler, inotropik ilaç ve mekanik ventilasyon ihtiyaçları ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ötiroid hasta sendromu (ESS) ve hipokortizolizm oranları belirlendi. Ölen ve yaşayan hastalar hormon değerleri açısından karşılaştırıldı ve mortalitenin bağımsız birlikteliklerini belirlemek için lojistik regresyon yapıldı.

Bulgular: Genel olarak 124 hasta (%58 erkek, ortalama yaş 70,7±11,3 yıl) dahil edildi. YBÜ'de kalış süresi boyunca, hem fT3 hem de fT4, ancak TSH, yatış değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi. Serum kortizol ve ACTH değerleri yatış değerlerine göre arttı, bu artış anlamlı değildi. Hastaların %89,5'inde ESS mevcuttu. Hastaların üçte ikisi YBÜ'de öldü. Serum fT3 değerleri, hayatta kalanlara kıyasla merhumlarda anlamlı derecede düşüktü. Hastaların %20,1'inde hipokortizolizm saptandı. Yalnızca fT3 düzeyi tüm nedenlere bağlı ölümleri bağımsız ve anlamlı bir şekilde öngörebilir.

Sonuç: ESS, kritik durumdaki COVID-19 hastaları arasında neredeyse evrensel. Serum fT3 tüm nedenlere bağlı ölümleri önemli ölçüde tahmin edebilir fakat diğer tiroid veya adrenal hormonları tahmin edemez.

Anahtar Kelimeler: Adrenal fonksiyon, ötiroid hasta sendromu, hipokortizolizm, prognoz, tiroid fonksiyonu

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of changes in adrenal, and thyroid functions on the prognosis of Coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients admitted to the intensive care unit (ICU).

Materials and Methods: This was a retrospective evaluation that included COVID-19 patients requiring ICU admission. Serum cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (fT3) levels were measured on admission and two more times during the hospitalization. Routine biochemistry, hemogram, C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen and D-dimer levels were also measured, along with hormones. All-cause mortality during ICU stay, inotropic drug and mechanical ventilation needs, and duration of hospitalization were recorded for each patient. Euthyroid sick syndrome (ESS) and hypocortisolism rates were determined. Deceased and surviving patients were compared in terms of hormone values, and logistic regression to determine independent associates of mortality was performed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Muhammet KORKUSUZ, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

Tel.: +90 505 677 64 97 **E-posta:** drmuhammetkorkusuz@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2534-5243

Geliş tarihi/Received: 12.07.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.01.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Results: Overall, 124 patients (58% male, mean age 70.7 ± 11.3 years) were included. During the ICU stay, both fT3 and fT4, but not TSH, showed a statistically significant decrease compared to admission values. Serum cortisol and ACTH values increased compared to admission values, but this increase was not significant. ESS was present in 89.5% of the patients. Two-thirds of the patients died in ICU. Serum fT3 values were significantly lower among decedents compared to survivors. Hypocortisolism was detected in 20.1% of the patients. Only the fT3 level could independently and significantly predict all-cause mortality.

Conclusion: ESS was almost universal among critically ill COVID-19 patients. Serum fT3, but not other thyroid or adrenal hormones, could significantly predict all-cause mortality.

Keywords: Adrenal function, euthyroid sick syndrome, hypocortisolism, prognosis, thyroid function

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019'un (COVID-19) etiyolojik ajanı olan Şiddetli akut solunum yolu sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), hipofiz, tiroid, adrenal, gonadal ve pankreatik anormallikler de dahil olmak üzere geniş bir yelpazede endokrin disfonksiyona neden olabilir¹. Bunlar arasında, belki de ötiroid hasta sendromu (ESS) şeklinde tiroid hormon disfonksiyonu en yaygın anormalliktir.

COVID-19'un, SARS-CoV-2 virüsünün tiroid bezi üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkileri nedeniyle tiroid disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir. Bu, şiddetli sistemik hastalık nedeniyle ESS şeklinde olabilir veya otoimmün reaksiyona bağlı akut enflamasyon şeklinde olabilir². COVID-19'dan sonra subakut tiroidit geliştiği birkaç olgu raporunda gösterilmiştir³⁻⁵. COVID-19'un ayrıca bazı hastalarda otoimmünite ve bunun sonucunda ortaya çıkan Graves hastalığı için bir tetikleyici olduğu da tahmin edilmektedir⁶. Birkaç çalışma, COVID-19 hastalarının prognozu üzerinde ESS'yi ve şiddetini değerlendirmiştir. Bu çalışmalar, bozulmuş tiroid fonksiyonu prevalansının arttığını ve ESS ile COVID-19 şiddeti ve enflamatuvar parametrelerin seviyesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir⁷⁻⁹.

Kritik hastalık organizma üzerinde büyük bir fiziksel stres yaratır ve kortizolün sistemik mevcudiyeti bu stresle başa çıkma stratejisidir. Birkaç randomize çalışma, daha sonra kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliği olarak yeniden adlandırılan göreceli adrenal yetmezliğin sepsisli hastalarda klinik sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur¹⁰. Daha sonra yapılan araştırmalar, kortizolün sistemik kullanılabilirliğinin artmasının nedeninin adrenal salgının artmasından değil, karaciğer ve böbrekte bozunmanın azalması ve plazmadaki kortizol bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmasından kaynaklandığını ortaya koymuştur¹¹. COVID-19 hastalarının hastaneye ve YBÜ'ye yatış oranlarının artması ve bazılarının sonuçlarının vahim olması nedeniyle, bazı araştırmacılar COVID-19 hastalarında adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizolün başlangıç seviyelerinin klinik sonuçlar ve mortalite üzerindeki rolünü de değerlendirmiştir. Kanczkowski ve ark.¹², otopsi çalışmalarında, açık adrenal yetmezliğe neden olmasa da, ölen COVID-19 hastalarında adrenal bezlerin SARS-CoV-2'nin ve ardından

gelen enflamasyonun sık bir hedefi olduğunu bulmuşlardır. Birkaç olgu raporunda COVID-19'u takiben yeni başlangıçlı primer adrenal yetmezlik olguları tanımlanmıştır¹³⁻¹⁵. Ayrıca, Mao ve ark.¹⁶ COVID-19'lu yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında serum kortizol seviyesini COVID-19'suz YBÜ hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulmuşlardır. Çok yeni bir meta-analiz, serum kortizol seviyelerinin COVID-19 hastalarının prognozu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Yazarlar, şiddetli COVID-19 hastalarında orta ve hafif COVID-19 hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek serum kortizol seviyeleri bulmuşlardır¹⁷. COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltma umuduyla çeşitli tedavi seçenekleri denenmiştir. Kortikosteroidler, bu potansiyel tedavi adayları arasında en umut verici olanlardan biriydi. Boppana ve ark.¹⁸ tarafından yapılan bir meta-analiz, kortikosteroidlerle tedavi edilen 7 bin COVID-19 hastası üzerinde yapılan 6 randomize kontrollü çalışmayı içermekte ve kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmada faydalı olup olmadığına cevap aramaktadır. Analiz, sistemik kortikosteroid kullanımının, oksijen tedavisi veya mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Bildiğimiz kadarıyla, literatürde COVID-19 hastalarında olumsuz klinik sonuçların öngörülmesinde tiroid ve adrenal eksenlerin birleşik gücünü değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, YBÜ'ye kabul edilmesi gereken COVID-19 hastalarında tiroid fonksiyonunun yanı sıra serum kortizol ve ACTH seviyelerinin klinik sonuçları öngörme yeteneğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve Ortam

Bu çalışma, COVID-19 YBÜ'ye kabul edilen hastaların prognozu üzerinde başvuru serum kortizol düzeyi ve tiroid fonksiyon testlerinin prognostik etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışma Karaman'da bir eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirilmiştir. COVID-19 nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen tüm hastalar, 11 Mart 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında çalışmaya uygunluk açısından taranmıştır. Tüm hastaların burun sürüntülerinden pozitif bir SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu testi (PCR) ve/

veya COVID-19 temas öyküsü ile birlikte uyumlu bir göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) vardı. Dışlama kriterleri arasında tiroid hormon tedavisi kullanımı, hipotalamik-hipofiz bezi disfonksiyonu öyküsü varlığı, son 6 ay içinde radyoterapi veya kemoterapi öyküsü olması, tiroid cerrahisi öyküsü varlığı ve başvuru sırasında tiroid bezi fonksiyon muayenesinin eksik değerlendirilmesi yer almıştır (tiroid hastalığı öyküsü olan bireyler, yalnızca aktif ilaç kullanımı veya cerrahi müdahale öyküsü yoksa çalışmaya dahil edilmiştir). Çalışma dışı bırakılan 95 hastanın aşağıdaki nedenleri tespit edilmiştir: Başka bir servisten nakil olma (n=5), hipotiroidi (n=25), hipertroidi (n=7), göğüs BT taraması ile ortaya çıkan tiroid bezi değişikliği (n=10) ve nodüler guatr (n=9), tiroidektomi (n=6) ve radyoiodot tedavisi (n=2) geçirme, multihormonal hipofiz yetmezliği (n=1) ve tiroid fonksiyon testi eksikliği (n=30).

Çalışmaya Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (tarih: 07/12/2020, no: 02-2020/04). Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Veri Toplama

Her hasta için yaş, cinsiyet ve komorbid tıbbi durumlar kaydedilmiştir. YBÜ'ye kabul sırasında yapılan laboratuvar değerlendirmeleri tam kan sayımı ve diferansiyel, serum üre, kreatinin, ürik asit, laktat dehidrojenaz, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve ferritin (hastane protokolünün bir parçası olarak günlük COVID-19 örnekleme) içeriyordu. Serum kortizol, ACTH, serbest triiyodotironin (fT3), serbest tiroksin (fT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri hem hastaneye yatışta hem de daha sonra hastanede yatış sırasında iki kez ölçülmüştür (hastane protokolünün bir parçası olarak haftalık COVID-19 örnekleme). İlk laboratuvar incelemeleri hastalar herhangi bir tedavi almadan önce yapılmıştır. Serum TSH ve tiroid hormonları, ACTH ve kortizol ölçümleri bir otoanalizör (Advia Centaur XP, Siemens) aracılığıyla kemilüminesans yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışma laboratuvarı ölçümleri hastanede yatış süresince tekrar yapılmıştır [yatış (ilk ölçüm) değerlerine ek olarak ikinci ve üçüncü ölçümler].

ESS, normal veya düşük TSH düzeyleriyle birlikte azalmış serum fT3'e sahip olmak olarak tanımlanmıştır⁷. Laboratuvarımızda fT3 için normal referans değerler 2,7-4,3 pg/mL idi. Hipokortizolizm, serum sabah kortizol değerinin 10 µg/dL'nin altında olması olarak tanımlanmıştır¹⁹.

Hasta sonuçları (taburcu veya eksitus) hasta dosyalarından elde edilmiştir. Her çalışma katılımcısı için YBÜ'de kalış süresi belirlenmiştir. COVID-19 tedavi rejiminin bir parçası olarak pulse prednizon uygulanan ve tiroid hormonu veya steroid içeren ilaçlar alan hastalar da kaydedilmiştir. Ulusal COVID-19 tedavi kılavuzlarında belirtildiği gibi hastaların %46'sına pulse steroid verilmiştir. Tüm hastalar aynı glukokortikoid

ajanı almıştır. Hastalar, ilk 3 gün 250 mg metilprednizolon ve sonraki 7 gün 1 mg/kg metilprednizolon şeklinde orta etkili bir glukokortikoid ile pulse steroid tedavisi ile tedavi edildi. Entübasyon, mekanik ventilasyon ve pozitif inotropik kullanımı ile ilgili veriler de toplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verilerini analiz etmek için Statistical Package for the Social Sciences 25.0 yazılım paketi (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. P<0,05 olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve tüm istatistikler için iki kuyruklu p değerleri kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için sürekli değişkenler için Shapiro-Wilks testi, histogram ve Q-Q grafiği kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, değişkenin dağılımına bağlı olarak ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak raporlanmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve bağımsız t-testi kullanılmıştır. Korelasyon, Spearman korelasyonu ve nokta iki seri korelasyon testi ile gösterilmiştir. Değişkenlerin tekrarlanan ölçümlerini analiz etmek için tekrarlanan ölçümlü ANOVA veya post-hoc Durbin-Conover testi ile Friedman testi kullanılmıştır.

Mortalitenin bağımsız ilişkilerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyona göre p değeri 0,050'den küçük olanlar arasından sadece klinik anlamlılığı olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi testine dahil edildi. CRP'yi regresyon modeline dahil etmedik çünkü güven aralıkları 1.000'i geçiyordu.

BULGULAR

Temel Klinikodemografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

Toplamda, YBÜ'ye yatış gerektiren 124 COVID-19 hastası (%58,1 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaş 70,7±11,3 yıldır. En yaygın kronik tıbbi komorbide hipertansiyon (%63,7) olup, bunu tip 2 diabetes mellitus takip etmektedir. Hastaların çoğunda (%75) SARS-CoV-2 için pozitif PCR testi vardı. Hastanede yatış süresince hastaların %74,2'si trakeal entübasyon ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duymuştur. Tüm hastaların yaklaşık yarısında kan basıncını desteklemek için pozitif inotropik ajanların uygulanması gerekmiştir. Ulusal COVID-19 tedavi kılavuzunun bir parçası olarak hastaların %46'sına pulse steroid verilmiştir. Tablo 1, tüm çalışma hastalarının temel klinikodemografik özelliklerini

özetlemektedir. Hemogram, rutin biyokimya, serbest tiroksin, serbest triiodotironin, TSH, ACTH ve kortizol değerleri için başvuru ve tekrar laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm kontroller bir hafta arayla oluşturulmuştur. Kontroller 124 hastaya YBÜ'ye kabul edildikten sonra (1.), 103 hastaya 1 hafta sonra (2.) ve 57 hastaya 2 hafta sonra (3.) yapıldı.

Altmış yedi hastaya (%54) hastanede yatışları sırasında pulse steroid verilmemiştir. Pulse steroid tedavisi uygulanan hastalarla ilgili olarak, klinik sonuçlar (YBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyon ve inotropik ilaç kullanım oranları ve mortalite) her iki grupta da karşılaştırılabilirdi.

Tiroid ve Adrenal Fonksiyon

YBÜ'de kalış süresi boyunca, hem fT3 hem de fT4 karşılık gelen yatış değerlerine göre kademeli bir düşüş göstermiştir. Ve bu eğilimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Serum TSH değeri YBÜ'de kalış süresince önemli ölçüde değişmemiştir. Serum kortizol ve ACTH değerlerinin tekrar değerleri tüm hastalarda başvuru değerlerine kıyasla artmış olsa da, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

Tablo 1. Tüm çalışma kohortunun demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n=124)
Yaş (yıl)	70,7±11,3
Cinsiyet	
Erkek	72 (%58,1)
Kadın	52 (%41,9)
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	79 (%63,7)
Diabetes mellitus	40 (%32,3)
Koroner arter hastalığı	25 (%20,2)
Akciğer hastalığı	21 (%16,9)
Serebrovasküler hastalık	19 (%15,3)
Kalp kapak hastalığı	15 (%12,1)
Tiroid hastalığı	15 (%12,1)
Kronik böbrek hastalığı	10 (%8,1)
Dislipidemi	6 (%4,8)
Malignite	6 (%4,8)
Pulse steroid uygulaması	57 (%46,0)
İnotropik ilaç uygulaması	68 (%54,8)
PCR testi pozitifliği	93 (%75,0)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	92 (%74,2)
Hastanede kalış süresi (gün)	8 (1-60)
Sonuç	
Hayatta kalanlar	42 (%33,9)
Ölüm sayıları	82 (%66,1)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Tüm hasta kohortunda başvuru laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde, hastaların %89,5'inde ESS vardı. Bu oran hastanede yatış süresince korunmuştur [ESS (2.)=%93,2, ESS (3.)=%93,0] (Tablo 3).

Ölenler ve pulse steroid tedavisi verilmeyen sağ kalanlar arasında da ESS sıklığını değerlendirdik. Hayatta kalanlar ve ölen hastalar arasında hastanede yatış sırasındaki tüm ölçüm noktalarında ESS sıklığı benzerdi (Tablo 3).

Başvuru değerleri benzer olsa da, pulse steroid uygulanan hastalarda tekrarlanan serum TSH değerleri uygulanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Öte yandan, fT3 ve fT4 ölçümleri farklı değildi. Başvuru değeri de dahil olmak üzere tüm ACTH ölçümleri, pulse steroid uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara kıyasla tutarlı ve anlamlı olarak daha düşüktü. Benzer şekilde, başlangıç ve tekrar serum kortizol değerleri pulse steroid tedavisi gören hastalarda anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4).

Hipokortizolizm (serum kortizol değeri 10 µg/dL'nin altında) 25 (%20,1) hastada mevcuttu. Hipokortizolizmi olan 14 (%56) hastaya inotropik ilaçlar verilmiştir. ESS ve hipokortizolizm birlikteliği 24 (%19,4) hastada görüldü. Sağ kalanlarda ve ölenlerde hipokortizolizm sıklığı sırasıyla %21,4 ve %19,5 idi. Mortalite oranı hipokortizolizmi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi. Ayrıca, serum fT3 seviyeleri de hipokortizolizmi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılabilirdi. Hipokortizolizmi olan 25 hastadan oluşan bir kohortta 22 hasta pulse steroid tedavisi alırken, 3 hasta almadı. Pulse steroid tedavisi alan 22 hastanın 15'inde (%68,2) olumsuz bir sonuç (eksitus) yaşanmıştır. Pulse steroid tedavisi almayan 3 hastanın 2'sinde (%66,7) olumsuz sonuç görüldü. Fisher's exact test kullanılarak yapılan istatistiksel analiz, bu iki grup arasında mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (p=0,704).

Hasta Sağkalımı ve İlişkili Faktörler

Tüm hastaların üçte ikisi YBÜ'de kaldıkları süre içinde ölmüştür. Karşılaştırıldığında, hayatta kalanlar ve ölenler benzer yaş ve komorbid hastalık dağılımına sahipti. Beklendiği gibi, mekanik ventilasyon gereksinimi ve inotropik ilaç uygulaması ölenlerde hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede daha sıkı. Ortalama başvuru serum fT3 ve T4 seviyeleri sağ kalan ve ölen gruplar arasında karşılaştırılabilirdi. Ancak, hastanede yatış süresince alınan tekrar değerleri ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Tablo 5). Öte yandan, tüm zaman noktalarındaki serum TSH değerleri ölenlerde hayatta kalanlara kıyasla daha düşüktü. Ancak, sadece ikinci tekrar TSH değeri farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Serum bazal kortizol ve ACTH değerlerinde ikinci tekrar serum kortizol değerleri dışında ölenler ve hayatta kalanlar arasında anlamlı bir fark yoktu. Şekil 1, hayatta kalan ve vefat eden gruplarda

Tablo 2. Tüm çalışma kohortunun laboratuvar parametrelerinin (kabul, ikinci ve üçüncü) karşılaştırılması

	Kabul (1.) (n=124)	İkinci (2.) (n=103)	Üçüncü (3.) (n=57)	p değeri
WBC sayısı (K/uL)	12,76±6,01	13,31±7,59	13,15±6,00	0,516
Hemoglobin (g/dL)	12,2±2,43	11,48±2,12	11,17±2,20	0,001*
Hematokrit (%)	36,91±6,65	35,61±6,53	34,22±7,61	0,001**
Lenfosit sayısı (K/μL)	0,84±0,48	0,88±0,48	1,05±0,93	0,077
Trombosit sayısı (K/μL)	230,5 (25,0-597)	252,7±121,7	251,3±119	0,266
Ferritin (ng/mL)	420 (13-2000)	489 (53-2000)	525 (65-2000)	0,002[†]
D-dimer (mg/L)	2528 (401-9999)	2398 (306-9999)	2257 (931-9999)	0,824
LDH (U/L)	562,9±371,5	459,3±221,1	469,6±372,1	0,325
Fibrinojen (g/L)	4,77±1,46	4,80±1,37	5,10±1,39	0,154
Serbest triiyodotironin (pg/mL)	1,44 (0,52-6,0)	1,33±0,37	1,27±0,43	0,003^{††}
Serbest tiroksin (ng/dL)	1,13±0,36	1,05±0,36	0,96±0,37	0,003*
TSH (mU/L)	0,64 (0,01-39,8)	0,44 (0,01-20,13)	0,76 (0,02-33,14)	0,166
ACTH (pg/mL)	9,77 (1,0-166,5)	10,58 (1,58-74,34)	11,17 (1,0-69,0)	0,374
Kortizol (μg/dL)	22,57±17,78	18,10±13,08	18,81±12,19	0,123
Trigliserit (mg/dL)	161,6±82,3	162,4±84,4	147,7±67,5	0,577
Ürik asit (mg/dL)	6,35±2,94	4,81±2,62	4,54±2,39	<0,001^{##}
CRP (mg/L)	164,1±96,2	124,3±79,2	149,7±83,5	0,004[‡]
Prokalsitonin (μg/L)	0,57 (0,03-100)	0,40 (0,01-49,05)	0,52 (0,01-75,0)	0,390
Üre (mg/dL)	64,5 (10,6-301)	77,0 (23,0-315)	114,6±77,2	0,011^{‡‡}
Kreatinin (mg/dL)	1,19 (0,58-7,70)	1,03 (0,52-8,60)	1,09 (0,52-6,84)	0,197

Tüm kontroller bir hafta arayla oluşturulmuştur.

*Post-hoc anlamlı fark: Hemoglobin (1.) vs, hemoglobin (2.), hemoglobin (1.) vs, hemoglobin (3.).

†Post-hoc anlamlı fark: Hematokrit (1) vs, hematokrit (2), hematokrit (1) vs, hematokrit (3).

†Post-hoc anlamlı fark: ferritin (1) vs, ferritin (3).

††Post-hoc anlamlı fark: triiyodotironin (1) vs, triiyodotironin (2), triiyodotironin (1) vs, triiyodotironin (3).

*Post-hoc anlamlı fark: tiroksin (1) vs, tiroksin (2), tiroksin (1) vs, tiroksin (3).

**Post-hoc anlamlı fark: ürik asit (1) vs, ürik asit (2), ürik asit (1) vs, ürik asit (3).

‡Post-hoc anlamlı fark: CRP (1.) vs, CRP (2.).

‡‡Post-hoc anlamlı fark: Üre (1.) vs, Üre (3.).

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz kan hücresi

YBÜ'de kalış boyunca serum FT3 seviyesindeki değişiklikleri göstermektedir.

Ayrıca, ölen hastaların serum CRP ve prokalsitonin değerleri kurtulanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti.

Mortalitenin bağımsız belirleyicilerini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirdik. Çok değişkenli analizde, sadece serum FT3 düzeyi tüm nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı bir öngörücüsü olarak ortaya çıkmıştır (Tablo 6). Yaş, komorbid durumlar, serum kortizol, ACTH değerleri ve enflamatuvar belirteçler mortalitenin bağımsız belirleyicileri değildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın göze çarpan bulguları aşağıdaki gibidir: (1) Ötiroid hastalık sendromu, YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastaları arasında çok yaygındı (2). Serum FT3 seviyesi başvuru sırasında benzerdi; ancak, hayatta kalanlara kıyasla ölenlerde YBÜ'de

kalış sırasında anlamlı derecede düşük kaldı (3). Serum FT3, enflamatuvar belirteçler, böbrek fonksiyonu ve komorbid durumlar dahil olmak üzere çeşitli faktörler arasında tüm nedenlere bağlı mortalitenin tek belirleyicisiydi (4). Hastalarımızın beşte birinde hipokortizolizm vardı. Bununla birlikte, hipokortizolizm oranları, serum kortizol ve ACTH düzeyleri ölenler ve hayatta kalanlar arasında karşılaştırılabilir (5). Serum ACTH ve kortizol düzeyleri, pulse steroid verilen ve verilmeyen hastalar arasında YBÜ'de kaldıkları süre boyunca önemli ölçüde farklıydı. Kabul dışındaki değerler pulse steroid uygulamasının hipotalamik adrenal eksen üzerindeki etkilerini yansıtır olabilir (6). ESS ve hipokortizolizm birlikteliği 24 (%19,4) hastada görüldü. Ancak bu birliktelik mortalite açısından bir dezavantaj oluşturmamıştır.

Świstek ve ark.²⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %38,1'inde daha yüksek enflamatuvar belirteç seviyeleri ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile birlikte ESS mevcut olduğu bulunmuştur. Çalışma, ESS'nin ölüm riskini 3,1

Tablo 3. Sağ kalan ve ölen gruplarda tüm kohortta ve YBÜ'de kaldığı süre boyunca pulse steroid almayan hastalarda ESS sıklığı

	Ötiroid hasta sendromu	Belirli bir model göstermeyen TFT	p değeri
Bütün grup			
Başvuru sırasında (1.) (n=124)			
Hayatta kalanlar	36 (%85,7)	6 (%14,3)	0,361
Ölenler	75 (%91,5)	7 (%8,5)	
İkinci (2.) (n=103)			
Hayatta kalanlar	36 (%92,3)	3 (%7,7)	>0,999
Ölenler	60 (%93,8)	4 (%6,2)	
Üçüncü (3.) (n=57)			
Hayatta kalanlar	20 (%95,2)	1 (%4,8)	>0,999
Ölenler	33 (%91,7)	3 (%8,3)	
Pulse steroid almayan hastalar			
Başvuru anında (1.) (n=67)			
Hayatta kalanlar	22 (%84,6)	4 (%15,4)	0,727
Ölenler	36 (%87,8)	5 (%12,2)	
İkinci (2.) (n=53)			
Hayatta kalanlar	21 (%87,5)	3 (%12,5)	0,649
Ölenler	27 (%93,1)	2 (%6,9)	
Üçüncü (3.) (n=29)			
Hayatta kalanlar	11 (%100)	0	0,512
Ölenler	16 (%88,9)	2 (%11,1)	
P değerleri, ölenler ve hayatta kalanlar arasında ESS sıklığının karşılaştırdığı kıyaslamalara aittir.			
ESS: Ötiroid hasta sendromu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi			

kat artırdığını ortaya koymuştur. ESS ayrıca hafif olgularda bile prognostik bir faktör olarak bulunmuştur. Sparano ve ark.²¹, hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında ESS sıklığını %57 olarak bulmuştur. Serum ft3 düzeyinin enflamatuvar belirteçlerle ters ilişkili olduğu ve mortalitenin bağımsız bir ortağı olduğu bulunmuştur.

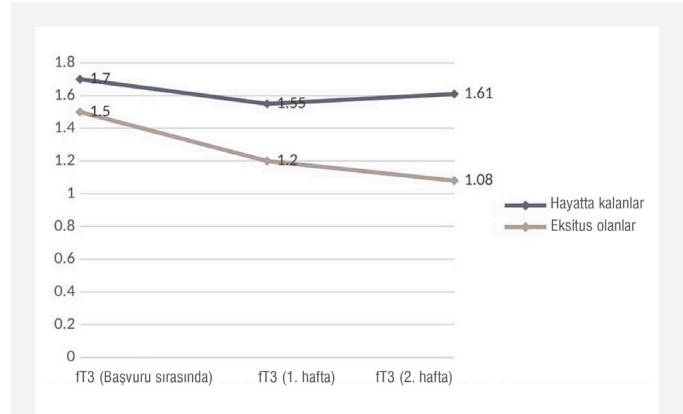
De novo Graves hastalığı ve subakut tiroidit gelişimi ile ilişkili olabileceği de, ESS, COVID-19 hastalarında en yaygın tiroid patolojisi olmaya devam etmektedir ve serum ft3 düzeyleri şiddetli olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür²². ESS, bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir²³. Görünüşe göre, COVID-19'un şiddeti arttıkça, ESS sıklığı da artmaktadır²⁴. Bizim hasta kohortumuzda, başvuru sırasında ESS sıklığı %89,5 idi. Bugüne kadar yayınlanan çalışmalardan farklı olarak, YBÜ'de kaldıkları süre boyunca tiroid fonksiyonlarını da değerlendirdik. Hastalarımızda ESS oranı YBÜ'de kaldıkları süre boyunca hiçbir zaman %90'ın altına inmemiştir. Bununla birlikte, yatıştaki ESS sıklığı ölenler ve hayatta kalanlar arasında istatistiksel olarak

Tablo 4. Puls steroid uygulamasına göre sınıflandırılmış gruplar arasında klinik özelliklerin ve başvuru laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Pulse steroid uygulaması		p değeri
	Verilmemiş (n=67)	Verilmiş (n=57)	
Yaş (yıl)	71,9±11,4	69,4±11,2	0,218
Cinsiyet			
Erkek	38 (%56,7)	34 (%59,6)	0,883
Kadın	29 (%43,3)	23 (%40,4)	
Komorbiditeler			
Şeker hastalığı	24 (%35,8)	16 (%28,1)	0,467
Tiroid hastalığı	9 (%13,4)	6 (%10,5)	0,827
Hipertansiyon	44 (%65,7)	35 (%61,4)	0,760
Dislipidemi	4 (%6,0)	2 (%3,5)	0,686
Kalp kapak hastalığı	11 (%16,4)	4 (%7,0)	0,186
Koroner arter hastalığı	14 (%20,9)	11 (%19,3)	>0,999
Kötücül hastalık	5 (%7,5)	1 (%1,8)	0,217
Serebrovasküler hastalık	13 (%19,4)	6 (%10,5)	0,264
Akciğer hastalığı	9 (%13,4)	12 (%21,1)	0,375
Kronik böbrek hastalığı	6 (%9,0)	4 (%7,0)	0,752
İnotropik ilaç uygulaması	36 (%53,7)	32 (%56,1)	0,930
Mekanik havalandırma ihtiyacı	46 (%68,7)	46 (%80,75)	0,186
Hastanede kalış süresi (gün)	10,8±9,3	13,4±13,8	0,219
Sonuç			
Hayatta kalanlar	26 (%38,8)	16 (%28,1)	0,285
Ölenler	41 (%61,2)	41 (%71,9)	
TSH (1.)	0,66 (0,01-39,8)	0,54 (0,05-3,39)	0,287
TSH (2.)	0,56 (0,01-20,13)	0,33 (0,04-2,8)	0,035
TSH (3.)	1,28 (0,03-33,14)	0,70 (0,02-1,96)	0,022
ACTH (1.)	13,74 (1,61-77,8)	5,85 (1,00-166,5)	<0,001
ACTH (2.)	14,41 (2,05-68,0)	6,52 (1,58-74,34)	0,002
ACTH (3.)	14,56 (3,07-69,0)	8,43 (1,0-31,46)	0,008
Kortizol (1.)	26,33±12,90	18,14±21,48	0,014
Kortizol (2.)	20,96±11,74	15,06±13,85	0,022
Kortizol (3.)	22,01±12,36	15,48±11,27	0,042
ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon			

anlamli değildi. YBÜ'de ölen hastaların fT3 düzeyleri hayatta kalanlara kıyasla anlamli derecede düşüktü. Hastanede yatış sırasında ölen hastalarda serum fT4 değerleri hayatta kalanlara kıyasla anlamli derecede düşüktü ve serum fT3 tüm nedenlere bağıli mortalitenin bağımsız ve anlamli bir belirleyicisi olarak bulundu.

Kritik hastalık sırasında kortizol salgısı normalde bir stres yanıtı olarak artar²⁴. Ancak bazı kritik hastalarda bu artış vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli değildir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde bir bozukluk olduğunda ve yüksek doz hidrokortizon ile uygun şekilde tedavi edilmediğinde, akut stres hayatı tehdit eden bir adrenal krize neden olabilir. Adrenal yetmezliğin olmadığı durumlarda, septik şok geçiren hastalarda vazopressör ihtiyacını azaltmak için stres dozlarında hidrokortizon da kullanılır. Kritik hastalık sırasında HPA eksenine üzerine yapılan araştırmalar,



Şekil 1. Sağ kalan ve ölen gruplarda YBÜ'de kalış süresince serum fT3 düzeyindeki değişiklikler

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 5. Hastane içi mortaliteye göre gruplandırılmış gruplar arasında klinik özellikler ve başvuru laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hayatta kalanlar (n=42)	Ölenler (n=82)	p değeri
Yaş (yıl)	68,4±11,8	71,9±11,0	0,114
Cinsiyet			
Erkek	26 (%61,9)	46 (%56,1)	0,669
Kadın	16 (%38,1)	36 (%43,9)	
Komorbiditeler			
Şeker hastalığı	15 (%35,7)	25 (%30,5)	0,699
Tiroid hastalığı	4 (%9,5)	11 (%13,4)	0,735
Hipertansiyon	27 (%64,3)	52 (%63,4)	>9,999
Dislipidemi	4 (%9,5)	2 (%2,4)	0,178
Kalp kapak hastalığı	5 (%11,9)	10 (%12,2)	>9,999
Koroner arter hastalığı	11 (%26,2)	14 (%17,1)	0,336
Kötücül hastalık	1 (%2,45)	5 (%6,1)	0,663
Serebrovasküler hastalık	8 (%19,0)	11 (%13,4)	0,575
Akciğer hastalığı	7 (%16,7)	14 (%17,1)	>9,999
Kronik böbrek hastalığı	3 (%7,1)	7 (%8,5)	>9,999
Darbe steroid uygulaması	16 (%38,1)	41 (%50,0)	0,285
İnotropik ilaç uygulaması	6 (%14,3)	62 (%75,6)	<0,001
Mekanik havalandırma ihtiyacı	10 (%23,8)	82 (%100,0)	<0,001
Hastanede kalış süresi (gün)	9 (2-60)	7,5 (1-55)	0,239
Serbest triiyodotironin (1.)	1,48 (0,68-6,0)	1,40 (0,52-3,46)	0,077
Serbest triiyodotironin (2.)	1,55±0,37	1,20±0,31	<0,001
Serbest triiyodotironin (3.)	1,61±0,34	1,08±0,36	<0,001
Serbest tiroksin (1.)	1,20±0,37	1,10±0,34	0,129
Serbest tiroksin (2.)	1,16±0,33	0,99±0,37	0,013
Serbest tiroksin (3.)	1,16±0,19	0,84±0,40	<0,001
TSH (1.)	0,84 (0,01-5,72)	0,54 (0,06-39,80)	0,214
TSH (2.)	0,70 (0,05-15,74)	0,34 (0,01-20,13)	0,017

Tablo 5. Devamı

	Hayatta kalanlar (n=42)	Ölenler (n=82)	p değeri
TSH (3.)	1,14 (0,05-3,02)	0,47 (0,02-33,14)	0,103
ACTH (1.)	9,79 (1,61-79,10)	9,76 (1,00-166,50)	0,782
ACTH (2.)	14,23 (2,05-40,69)	9,93 (1,58-74,34)	0,446
ACTH (3.)	11,48 (3,66-54,40)	10,93 (1,00-69,00)	0,418
Kortizol (1.)	19,27±10,67	24,26±20,35	0,076
Kortizol (2.)	15,09±6,44	19,93±15,59	0,031
Kortizol (3.)	18,63±9,02	18,91±13,82	0,925
CRP (1.)	138,3±83,5	178,4±99,9	0,024
CRP (2.)	93,7±70,1	143,0±79,1	0,001
CRP (3.)	122,2±77,9	165,8±83,4	0,053
Prokalsitonin (1.)	0,30 (0,04-100,0)	0,84 (0,03-100,0)	0,007
Prokalsitonin (2.)	0,21 (0,01-6,10)	0,74 (0,08-49,05)	<0,001
Prokalsitonin (3.)	0,26 (0,01-75,0)	0,70 (0,06-44,25)	0,082

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrojenaz, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz kan hücresi

Tablo 6. Tüm kohortta hastane içi mortalitenin bağımsız belirleyicilerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

Parametreler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	%95 CI	p değeri	OR	%95 CI	p değeri
Yaş	1,028	0,994-1,063	0,107	-	-	-
Dislipidemi	4,211	0,738-24,007	0,106	-	-	-
Ferritin	1,001	1,000-1,003	0,033	1,000	0,999-1,002	0,720
D-dimer	1,000	1,000-1,001	0,054	-	-	-
Serbest triiyodotironin	0,017	0,002-0,148	<0,001	0,959	0,929-0,989	0,007
Serbest tiroksin	0,057	0,008-0,412	0,005	0,994	0,965-1,024	0,708
Kortizol	1,035	0,996-1,074	0,077	--		-
Ürik asit	1,194	0,928-1,535	0,167	-	-	-
CRP	1,005	1,000-1,009	0,035		--	-
Prokalsitonin	1,631	1,087-2,446	0,018	0,152	0,742-6,827	2,251
Kreatinin	2,010	1,102-3,665	0,023	0,747	0,423-1,853	0,886

Hosmer ve Lemeshow testi p=0,844 (çok değişkenli regresyon için).

OR: Odds oranı, CI: Güven aralığı

bu bozuklukların hiçbirinin "kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetmezliği" veya CIRCI olarak sınıflandırılmayacağını farkına varılmasına yol açmıştır. Bunun yerine, bu sonuçlar uzun süre kritik hastalık geçiren bireylerde gelişebilecek bir sendrom için CIRCI teriminin benimsenmesini tavsiye etmektedir. Haftalarca organ desteğine bağlı kalan hastalarda, sistemik glukokortikoid mevcudiyetinin artması, dolaşımdaki kortizol bağlayıcı proteinlerin baskılanması ve hepatik/renal kortizol metabolizmasının baskılanması nedeniyle merkezi adrenal yetmezlik gelişebilir. Hipotalamus/hipofizdeki bu negatif geri besleme inhibisyonu, diğer glukokortikoid reseptör ligandlarının ve opioidler gibi ilaçların yüksek seviyeleri ile daha da kötüleşir. Adrenal korteks fiziksel ve işlevsel olarak hasar görebilir, bu da yetersiz kortizol üretimine yol açar ve

potansiyel olarak kalıcı vazopressör talebine ve ensefalopatiye katkıda bulunarak iyileşmeyi engeller²⁵. Adrenal krizi olan hastalar genellikle şiddetli yorgunluk, halsizlik, miyalji, postural baş dönmesi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateş gibi spesifik olmayan semptom ve bulgularla başvurur²⁶. Bu semptomlar akut COVID-19 enfeksiyonunda da yaygındır ve akut adrenal kriz ile akut COVID-19 enfeksiyonunun özelliklerini birbirinden ayırmak zor olabilir. Adrenal yetmezlik kliniği ve COVID-19 klinik bulguları birbiriyle karıştırılabileceğinden, kortizol cut-off değerini klinik bulgularla birleştirerek göreceli adrenal yetmezlik için bir tedavi planı oluşturduk. Hipofiz-adrenal eksenin dinamik doğası göz önüne alındığında, tek bir serum kortizol ölçümü adrenal rezervi tam olarak açıklayamaz. Bazı çalışmalar 10 µg/dL'nin altındaki serum kortizol seviyesini

kritik hastalığa hipokortizolizm yanıtı olarak kabul etmiştir¹⁹. Das ve ark.²⁴, şiddetli ve hafif COVID-19 hastaları arasında hipokortizolizm oranlarını sırasıyla %38,5 ve %6,8 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda hipokortizolizm sıklığı %20,1 olup, Das ve ark.'nın²⁴ bulgularından daha düşüktür, çünkü Das ve ark.²⁴, bizim çalışmamızda kullandığımız 10 µg/dL'nin aksine, çalışmalarında kesme değeri olarak 15 µg/dL kullanmışlardır. Şiddetli hastalığı olan hastaların serum ACTH değerleri, hafif COVID-19 hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü²⁴. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan kritik olmayan hastaları içeren bir başka olgu kontrol çalışması, normal deneklerle karşılaştırıldığında, COVID-19 hastalarında serum ACTH seviyelerinin anlamlı derecede düşük ve kortizolün daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur²⁷. Hastalarımızın önemli bir kısmı COVID-19 tedavi kılavuzlarının bir parçası olarak pulse steroid tedavisi almıştır. Bununla birlikte, başvuru değerleri pulse steroid uygulamasından önceki steroid-naif durumu yansıtmaktadır. Hipokortizolizm sıklıkları hayatta kalanlar ve ölenler arasında karşılaştırılabilir. Ayrıca, ne serum kortizol ne de serum ACTH değerleri tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız belirleyicileri değildi. Serum fT3 ve kortizol değerleri arasında da korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Mevcut çalışmanın bazı sınırlılıklarından bahsetmek gerekir. İlk olarak, örneklem büyüklüğümüz geniş değildi ve bu durum tiroid hormonu ve adrenal hormon seviyelerindeki ince farklılıkların ortaya çıkarılamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca ESS, hastalarımız arasında yaygındı ve bu durum ESS olan ve olmayan hastaları çalışma sonuçları açısından anlamlı bir şekilde karşılaştırmamızı engelledi. İkinci olarak, hastaların önemli bir kısmında pulse steroid uygulanması, hastanede yatış döneminde adrenal eksen değerlendirmesini etkileyebilir. Ayrıca tiroid eksenini de bir dereceye kadar etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmanın bazı güçlü yönleri, sonuçlarımızı mevcut literatüre katkıda bulunur hale getirmektedir. İlk kez, tiroid ve adrenal eksenlerin kritik durumdaki COVID-19 hastalarının prognozu üzerindeki kombine prognostik etkisini değerlendirdik. İkinci olarak, hormon değerlerini literatürdeki önceki çalışmalarda olduğu gibi tek bir zaman noktasında değil, hastanede yatış boyunca değerlendirmiş olduk.

SONUÇ

Sonuç olarak, kritik durumdaki COVID-19 hastalarında ESS yaygındı. Tüm hastaların beşte birinde hipokortizolizm de vardı. ESS ve hipokortizolizm sıklıkları hayatta kalanlar ve ölenler arasında benzer olsa da, YBÜ'de kalırken ölen hastaların serum fT3 seviyeleri anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca, serum kortizol ve ACTH düzeyleri değil ama fT3, tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisiydi.

Etik

Etik Kurul Onayı: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (tarih: 07.12.2020, no: 02-2020/04).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Clarke SA, Abbata A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022;163:bqab203.
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandrea D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ovcariček P, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17:737-59.
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e237336.
- Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga537.
- Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3:1515-27.
- Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1527-8.
- Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:566439.
- Ahn J, Lee MK, Lee JH, Sohn SY. Thyroid Hormone Profile and Its Prognostic Impact on the Coronavirus Disease 2019 in Korean Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36:769-77.
- Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:469-77.
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest*. 2009;135:181-93.
- Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:417-27.
- Kanczkowski W, Evert K, Stadtmüller M, Haberecker M, Laks L, Chen LS, et al. COVID-19 targets human adrenal glands. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:13-6.
- Katkar MD. Adrenal insufficiency as a post-COVID-19 sequela. *Indian J Anaesth*. 2021;65:912-3.
- Machado IFR, Menezes IQ, Figueiredo SR, Coelho FMA, Terrabuio DRB, Ramos DV, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral

- adrenal infarction in COVID-19: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e394-400.
15. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e237690.
 16. Mao Y, Xu B, Guan W, Xu D, Li F, Ren R, et al. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:593179.
 17. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Parsamanesh N, Chiti H. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2022;70:766-72.
 18. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Tiwari P, et al. Steroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Jul 21;91(4).
 19. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Correction to: Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2018;44:401-2.
 20. Świstek M, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Morawski P, Fabiś M, Woźniak E. Euthyroid Sick Syndrome as a Prognostic Indicator of COVID-19 Pulmonary Involvement, Associated With Poorer Disease Prognosis and Increased Mortality. *Endocr Pract.* 2022;28:494-501.
 21. Sparano C, Zago E, Morettini A, Nozzoli C, Yannas D, Adornato V, et al. Euthyroid sick syndrome as an early surrogate marker of poor outcome in mild SARS-CoV-2 disease. *J Endocrinol Invest.* 2022;45:837-47.
 22. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:485-91.
 23. Llamas M, Garo ML, Giovanella L. Low free-T3 serum levels and prognosis of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:1906-13.
 24. Das L, Dutta P, Walia R, Mukherjee S, Suri V, Puri GD, et al. Spectrum of Endocrine Dysfunction and Association With Disease Severity in Patients With COVID-19: Insights From a Cross-Sectional, Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:645787.
 25. Téblick A, Gunst J, Van den Berghe G. Critical Illness-induced Corticosteroid Insufficiency: What It Is Not and What It Could Be. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:2057-64.
 26. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019;381:852-61.
 27. Ekinci I, Hursitoglu M, Tunc M, Kalezoglu C, Isiksacan N, Yurt S, et al. Adrenocortical System Hormones in Non-Critically Ill COVID-19 Patients. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021;17:83-9.



Kurkuminin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Gentamisin Sülfat ile Sinerjistik Etkisinin Araştırılması

Investigation of Antibacterial Activity of Curcumin and Synergistic Effect with Gentamicin Sulfate

© Benu BAYLAN¹, © Berna ERDAL²

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada; fitoterapötik bir ajan olan kurkuminin ve gentamisin sülfatın bakteriler üzerine antibakteriyel aktiviteleri ile sinerjistik etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kurkumin ve gentamisin sülfatın farklı konsantrasyonlarının *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 3851, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 üzerine antibakteriyel aktivitesi minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve disk difüzyon metodları ile test edildi. Kurkumin ile gentamisin sülfatın kombinasyonlarının sinerjistik etkileri dama tahtası testi ile incelendi.

Bulgular: Antibakteriyel aktivitenin tüm bakterilerde görüldüğü ve en düşük MİK'in kurkumin için *E. faecalis*'te 7,81 µg/mL, gentamisin sülfat için ise *K. pneumoniae*'da 0,08 µg/mL olduğu bulundu. Disk difüzyon testi sonucu test edilen tüm bakterilerde 32 ve 16 mg/mL konsantrasyonlarda inhibisyon zon çapı tespit edildi. Dama tahtası testi sonucu bakterilerin dördünde (*P. vulgaris*, *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*) additif, üçünde (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*) indifferans etki görüldü. Gram-pozitif bakterilerden *B. cereus*'ta en düşük fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksinin (FİKİ=0,75) bulunması kurkumin ile gentamisin sülfat kombinasyonunun kısmi sinerjistik etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

Sonuç: Bu çalışma kurkumin ile gentamisin sülfatın sinerjistik etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Antibakteriyel aktivite sonuçları, kurkuminin bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak hem kurkuminin antibakteriyel etkinliğinin hem de gentamisin sülfat ile sinerjisinin tedavi sürecindeki etkisini net olarak belirlemek adına bu sonuçların klinik izolatların dahil edileceği geniş ölçekli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, gentamisin sülfat, antibakteriyel aktivite, sinerjistik etki, dama tahtası testi

ABSTRACT

Aim: In this study; it was aimed to examine the antibacterial activities and synergistic effects of curcumin, a phytotherapeutic agent, and gentamicin sulfate on bacteria.

Materials and Methods: Antibacterial activity of different concentrations of curcumin and gentamicin sulfate on *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 3851, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 minimal inhibitory concentration (MIC) and tested by disc diffusion methods. The synergistic effects of combinations of curcumin and gentamicin sulfate were examined by checkerboard test.

Results: It was found that antibacterial activity was seen in all bacteria and the lowest MIC was 7.81 µg/mL in *E. faecalis* for curcumin and 0.08 µg/mL in *K. pneumoniae* for gentamicin sulfate. As a result of the disk diffusion test, inhibition zone diameters were detected at concentrations of 32 and 16 mg/mL in all bacteria tested. As a result of the checkerboard test, an additive effect was observed in four of the bacteria (*P. vulgaris*, *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*) and an indifferent effect was observed in three of them (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*). The finding

Not: Bu çalışma, birinci yazarın "Kurkuminin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Gentamisin Sülfat ile Sinerjistik Etkisinin Araştırılması" başlıklı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Programı Yüksek Lisans tez çalışmasıdır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Berna ERDAL, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 507 231 50 23 **E-posta:** berdal@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3375-7926

Geliş tarihi/Received: 22.12.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.01.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

of the lowest fractional inhibitor concentration index (FICI=0.75) in *B. cereus*, one of the gram-positive bacteria, was interpreted as the combination of curcumin and gentamicin sulfate having a partial synergistic effect.

Conclusion: This study is the first to evaluate the synergistic effect of curcumin and gentamicin sulfate. Antibacterial activity results suggest that curcumin can be used as an alternative agent in the treatment of bacterial infections. However, in order to clearly determine the effect of both the antibacterial activity of curcumin and its synergy with gentamicin sulfate during the treatment process, these results need to be supported by large-scale *in vitro* and *in vivo* studies that will include clinical isolates.

Keywords: Curcumin, gentamicin sulfate, antibacterial activity, synergistic effect, checkerboard test

GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonlar, kronik enfeksiyonların ve ölümLerin önemLi nedenlerinden biridir. Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler güçlü etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yaygın kullanımının çoklu ilaca dirençli (multiple drug resistance) bakteri suşlarının ortaya çıkmasına yol açtığı da bilinmektedir¹. Son yıllarda dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlardaki artış dikkat çekmektedir. Çoklu ilaca dirençli bakteriler, üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösterirler. Bu bakterilerin neden olduğu hastalıklarda yüksek morbidite ve mortalite oranları görülmektedir².

Antibiyotik direncindeki artışın önlenmesi adına klasik antibiyotik tedavisine alternatif olarak kullanılabilecek antimikrobiyal bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da yeni doğal veya sentetik antimikrobiyal bileşiklerin keşfedilmesine neden olmaktadır³. Sentetik ilaçların oluşturduğu yan etkiler bu durumu bitkisel kaynaklı doğal antimikrobiyal ajanlara yönlendirmiştir ve enfeksiyonların doğal yollarla tedavi edilmesine karşı artan bir ilgi oluşturmuştur⁴. Doğal ürünler antibiyotik direncini yönetmek için kombine tedavilerde de araştırılmaktadır. Yapılan sinerjistik çalışmaların antimikrobiyal direncin üstesinden gelmek amacıyla gelecekte önemli olacağı düşünülmektedir⁵.

Kurkumin, *Curcuma longa* (turmerik, zerdeçal) rizomlarının doğal bileşeni olan bir gıda baharatıdır. Asya ve Orta Doğu ülkelerinde yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın bir ilaç olarak kullanılmaktadır⁶. Zerdeçal olarak da bilinen kurkuminin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, anti-enflamatuvar ve antikanser aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir⁷⁻⁹. Halk arasında çeşitli malign hastalıklar, diyabet, artrit, gastrit, idrar yolu enfeksiyonları, deri hastalıkları ve diğer kronik hastalıklara karşı terapötik amaçlı kullanıldığı bilinmektedir¹⁰. Yapılan çalışmalarda kurkuminin çeşitli antibiyotikler dahil olmak üzere farklı ajanlarla kombinasyonlarının bakterilere karşı sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁻¹³.

Bu çalışmada; kurkuminin ve antimikrobiyal bir ilaç olan gentamisin sülfatın çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerine antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca klinik uygulamalarda kullanılan gentamisin

sülfatın tek başına etkilerinin yanı sıra kurkumin gibi fitoterapötik bir ajan ile kombine edildiğinde oluşabilecek sinerjistik etkilerinin araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (onay no: 2022.68.04.18, tarih: 26.07.2022).

Bakteri suşları

Çalışmada Gram-negatif bakterilerden; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 3851 ve Gram-pozitif bakterilerden; *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşları kullanıldı. Her deney öncesi bakteri suşları %5 koyun kanlı agara (BESLAB, Türkiye) inoküle edilerek 37 °C'de 18-20 saat inkübasyona bırakıldı.

Kurkumin ve Gentamisin Sülfat Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

Kurkumin (Sigma-Aldrich, ABD) 1000 µg/mL konsantrasyonda olacak şekilde 0,00154 g tartılarak 200 µL 0,5 M sodyum hidroksit ve 800 µL fosfat tamponlu salin içerisinde çözündürüldü ve filtreden geçirilerek Mueller Hinton Broth (Himedia, Hindistan) ile dilüsyonları hazırlandı. Gentamisin sülfat (Biological Industries, İsrail) 10 µg/mL stok konsantrasyonda olacak şekilde 1:5000 oranında sulandırıldı ve dilüsyonları hazırlandı.

Antibakteriyel Aktivitenin Belirlenmesi

Minimal İnhibitör Konsantrasyon Testi

Her bir bakteri suşu için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle EUCAST önerilerine göre gerçekleştirildi¹⁴. Kurkuminin (1000-1,95 µg/mL) ve gentamisin sülfatın (10-0,019 µg/mL) 96 kuyucuklu U tabanlı mikrolaplarda seri dilüsyonları yapıldı. Bakteri süspansiyonları 5x10⁵ CFU/mL'ye dilüe edildi ve 10'ar µL kuyucuklara eklendi. Ayrıca mikrolaplarda pozitif (üreme) ve negatif (sterilite) kontrol kuyucukları hazırlandı. Mikrolaplar, 35±1 °C'de 18-20 saat inkübe edildi. Sonuçlar görsel olarak ve spektrofotometre

ile okutularak değerlendirildi. Üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edildi. Her test üç kez tekrar edildi.

Minimum Bakterisidal Konsantrasyon Testi

Minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) testi çalışmasında ilk olarak MİK testi tamamlanan ve üreme gözlenmeyen kuyucuklar tespit edildi. Üreme gözlenmeyen kuyucuklardan 2'şer µL Mueller Hinton Agar'a (Merck, Almanya) ekimler yapıldı. Ekimi tamamlanan besiyeri plakları 35±1 °C'de 18-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üreme gözlenmeyen bakteri konsantrasyonları MBK değeri olarak değerlendirildi.

Disk Difüzyon Testi

Kurkuminin ve gentamisin sülfatın antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon testi kullanılarak belirlendi¹⁵. 0,5 McFarland bakteri süspansiyonları Mueller Hinton Agar üzerine inoküle edildi. Kurkuminin 32-2 mg/mL konsantrasyon aralıklarında ve gentamisin sülfatın MİK testi sonuçlarına göre seçilen farklı konsantrasyonlarda dilüsyonları 100 µL olacak şekilde 6 mm'lik boş disklere (Bioanalyse, Türkiye) emdirildi. Pozitif kontrol olarak gentamisin (10 µg/mL, Bioanalyse, Türkiye) diski kullanıldı. Daha sonra petriler 35±1 °C'de 18-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun sonunda inhibisyon zon çapları (mm) ölçüldü. Her test üç kez tekrar edildi.

Dama Tahtası (Checkerboard) Testi

Kurkumin ile gentamisin sülfat arasındaki sinerjistik etki dama tahtası testi ile gösterildi¹⁶. Konsantrasyonlar; MİK değerinin dört kat üstü (x16 MİK) ve üç kat altı (1/8 MİK) aralıklarında belirlendi. Seri dilüsyonlar dikey ekseninde kurkumin, yatay ekseninde gentamisin sülfat olacak şekilde hazırlandı. Doksan altı kuyucuklu U tabanlı mikropaklarda her kuyucukta kurkumin (50 µL) ve gentamisin sülfatın (50 µL) 100 µL kombinasyonları hazırlandı. Hazırlanan 0,5 McFarland bakteri süspansiyonları 1:10 oranında dilüe edildi ve her bir kuyucuğa 5 µL ilave

edilerek son bakteri konsantrasyonun 5x10⁵ CFU/mL olması sağlandı. Ayrıca mikropaklarda pozitif (üreme) ve negatif (sterilite) kontroller için kuyucuklar hazırlandı. Mikropaklar 35±1 °C'de 18-20 saat inkübe edildi. Sonuçlar görsel olarak ve 490-630 nm'de spektrofotometrede okutularak değerlendirildi.

Kurkumin ve gentamisin sülfat arasındaki sinerji ilişkisi aşağıdaki gibi fraksiyonel inhibitör konsantrasyonları (FİK) toplamaları ile fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) olarak hesaplandı.

$$FİK_{KURKUMİN} = \frac{(Kurkuminin kombinasyondaki MİK değeri)}{(Kurkuminin tek başına olan MİK değeri)}$$

$$FİK_{GENTAMİSİN SÜLFAT} = \frac{(Gentamisin Sülfatın kombinasyondaki MİK değeri)}{(Gentamisin Sülfatın tek başına olan MİK değeri)}$$

$$FİKİ = \frac{(Kurkuminin kombinasyondaki MİK değeri)}{(Kurkuminin tek başına olan MİK değeri)} + \frac{(Gentamisin Sülfatın kombinasyondaki MİK değeri)}{(Gentamisin Sülfatın tek başına olan MİK değeri)}$$

Kurkumin ve gentamisin sülfat arasındaki sinerji FİKİ hesaplanarak değerlendirildi. FİKİ ≤0,5 ise sinerjistik etki, 0,5 <FİKİ≤ 1 ise additif etki, 1 <FİKİ≤ 4 ise indifferans etki, FİKİ >4 ise antagonistik etki olarak yorumlandı¹⁶.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada uygulanan disk difüzyon testi için elde edilen verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 8 programı ile yapıldı. Üç tekrarlı yapılan bu deneylerde inhibisyon zon çaplarının ortalama±standart sapma değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Minimal inhibitör konsantrasyon testinde standart referans suşlar üzerine kurkumin (1000-1,95 µg/mL) ve gentamisin sülfatın (10-0,019 µg/mL) antibakteriyel etkinlikleri test edilmiştir. Çalışmada yapılan MİK ve MBK testlerinin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kurkuminin test edilen bütün bakterilerde etkili olduğu ve genelde 62,5 µg/mL konsantrasyonda aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Kurkuminin antibakteriyel etkinliği en çok Gram-pozitif bakteri olan

Tablo 1. Kurkumin ve gentamisin sülfatın MİK ve MBK değerleri

Bakteri suşları	Kurkumin		Gentamisin sülfat	
	MİK (µg/mL)	MBK (µg/mL)	MİK (µg/mL)	MBK (µg/mL)
<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125	0,16	0,31
<i>K. pneumoniae</i>	62,5	125	0,08	0,08
<i>P. vulgaris</i>	62,5	62,5	0,16	0,16
<i>B. cereus</i>	62,5	125	0,31	0,31
<i>E. faecalis</i>	7,81	31,25	2,5	5
<i>L. monocytogenes</i>	62,5	62,5	0,31	0,31
<i>S. aureus</i>	62,5	62,5	0,31	0,31

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon

E. faecalis'te (7,81 µg/mL) görülmüştür. Gentamisin sülfat için test edilen bakterilerde farklı konsantrasyonlarda antibakteriyel etki saptanmıştır. Çalışılan üç bakteride (*B. cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*) 0,31 µg/mL konsantrasyonunda MİK ve MBK sonuçları elde edilmiştir. Gentamisin sülfata en duyarlı bakterinin *K. pneumoniae* olduğu, en dirençli bakterinin ise *E. faecalis* olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda gentamisin sülfatın MİK ve MBK sonuçlarının uyumlu olduğu (*E. faecalis* hariç) belirlenmiştir.

Disk difüzyon testinde kurkuminin 32 ve 16 mg/mL konsantrasyonlarında antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür. Her iki konsantrasyonda da benzer zon çapları elde edilmiştir. Kurkumine en duyarlı bakterilerin 4 mg/mL konsantrasyonda inhibisyon çapı oluşturan *K. pneumoniae*, *E. faecalis* ve *L. monocytogenes* olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Disk difüzyon testi sonucunda gentamisin sülfata en duyarlı bakterilerin *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve

S. aureus olduğu görülmüştür. Bu bakterilere etkili en düşük konsantrasyonun 0,63 µg/mL olduğu belirlenmiştir. Gentamisin sülfata en dirençli bakterinin *E. faecalis* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Dama Tahtası Testi Sonuçları

Kurkumin ile gentamisin sülfat arasındaki sinerjistik etkinin değerlendirilmesi için dama tahtası testi kullanılmıştır. Gentamisin sülfatın tek başına ve kurkumin ile birlikte olan MİK değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Kurkumin ile gentamisin sülfat kombinasyonunun *P. vulgaris*, *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* bakterilerinde MİK değerlerini azalttığı görülmüştür (Tablo 4).

Çalışmada test edilen bakteri suşlarının FİK ve FİKİ değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Test edilen Gram-negatif bakterilerden 1 tanesinde additif etki ve 2 tanesinde indiferas etki görülürken; Gram-pozitif bakterilerden 3 tanesinde additif

Tablo 2. Kurkumin konsantrasyonlarında oluşan inhibisyon zon çapları (mm)

Bakteri suşları	İnhibisyon zonları (mm) (ortalama±standart sapma)				
	Kurkumin				Gentamisin
	32 mg/mL	16 mg/mL	8 mg/mL	4 mg/mL	10 µg/mL
<i>P. aeruginosa</i>	7,17±0,08	7,11±0,08	7,02±0,08	ZY	21,17±0,07
<i>K. pneumoniae</i>	8,15±0,05	7,13±0,05	7,06±0,06	7,02±0,01	23,02±0,11
<i>P. vulgaris</i>	9,83±0,10	8,84±0,04	8,65±0,05	ZY	23,02±0,13
<i>B. cereus</i>	8,11±0,06	8,04±0,08	ZY	ZY	22,02±0,09
<i>E. faecalis</i>	9,13±0,03	8,14±0,06	8,11±0,04	7,07±0,04	20,06±0,14
<i>L. monocytogenes</i>	9,12±0,12	8,07±0,09	8,03±0,03	7,05±0,03	21,12±0,12
<i>S. aureus</i>	8,16±0,07	8,02±0,06	ZY	ZY	23,12±0,11
ZY: Zon yok					

Tablo 3. Gentamisin sülfat konsantrasyonlarında oluşan inhibisyon zon çapları (mm)

Bakteri suşları	İnhibisyon zonları (mm) (ortalama±standart sapma)				
	Gentamisin sülfat konsantrasyonları				Gentamisin
	1,25 µg/mL	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	0,16 µg/mL	10 µg/mL
<i>P. aeruginosa</i>	10,04±0,12	7,25±0,14	ZY	ZY	23,01±0,11
<i>K. pneumoniae</i>	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	0,16 µg/mL	0,08 µg/mL	10 µg/mL
	7,14±0,14	ZY	ZY	ZY	22,04±0,10
<i>P. vulgaris</i>	1,25 µg/mL	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	0,16 µg/mL	10 µg/mL
	9,12±0,12	ZY	ZY	ZY	22,16±0,17
<i>B. cereus</i>	2,5 µg/mL	1,25 µg/mL	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	10 µg/mL
	14,11±0,10	11,04±0,14	8,16±0,15	ZY	22,03±0,13
<i>E. faecalis</i>	20 µg/mL	10 µg/mL	5 µg/mL	2,5 µg/mL	10 µg/mL
	17,12±0,12	13,21±0,19	12,01±0,13	ZY	20,12±0,11
<i>L. monocytogenes</i>	2,5 µg/mL	1,25 µg/mL	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	10 µg/mL
	14,02±0,12	11,14±0,14	7,28±0,12	ZY	22,91±0,10
<i>S. aureus</i>	2,5 µg/mL	1,25 µg/mL	0,63 µg/mL	0,31 µg/mL	10 µg/mL
	15,01±0,11	12,53±0,13	8,21±0,10	ZY	23,17±0,06
ZY: Zon yok					

Tablo 4. Gentamisin sülfatın tek başına ve kurkumin ile kombinasyonundaki MİK değerleri

Bakteri suşları	Gentamisin sülfat	
	Tek başına MİK değeri (µg/mL)	Kombinasyondaki MİK değeri (µg/mL)
<i>P. aeruginosa</i>	0,16	0,16
<i>K. pneumoniae</i>	0,08	0,16
<i>P. vulgaris</i>	0,16	0,08
<i>B. cereus</i>	0,31	0,08
<i>E. faecalis</i>	2,50	5
<i>L. monocytogenes</i>	0,31	0,16
<i>S. aureus</i>	0,31	0,16

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

Tablo 5. Dama tahtası testi sonucu FİK ve FİKİ değerleri

Bakteri suşları	FİK _{KURKUMİN}	FİK _{GENTAMİSİN SÜLFAT}	FİKİ	Etkileşim
<i>P. aeruginosa</i>	0,02	1	1,02	İndiferans etki
<i>K. pneumoniae</i>	0,13	2	2,13	İndiferans etki
<i>P. vulgaris</i>	0,50	0,50	1	Additif etki
<i>B. cereus</i>	0,50	0,25	0,75	Additif etki
<i>E. faecalis</i>	0,03	2	2,03	İndiferans etki
<i>L. monocytogenes</i>	0,50	0,50	1	Additif etki
<i>S. aureus</i>	0,50	0,50	1	Additif etki

FİKİ: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi, FİK: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonları

etki ve 1 tanesinde indiferans etki görülmüştür. Gram-pozitif bir bakteri olan *B. cereus*'ta en düşük FİKİ (0,75) değerinin bulunması, bu bakteri üzerine kurkumin ve gentamisin sülfat kombinasyonunun kısmi sinerjistik etkili olduğu söylenebilir.

TARTIŞMA

Bakteriyel enfeksiyonlarda en yaygın uygulanan tedavi şekli antibiyotik kullanımıdır¹⁷. Ancak son yıllarda antibiyotik direncindeki artış nedeniyle güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip yeni terapötik ajanların keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır¹¹. Kurkumin, çeşitli biyolojik ve tıbbi özellikleri nedeniyle terapötik etkileri araştırılan doğal bir ajandır¹⁸. Kurkuminin bazı standart suşlar üzerine antibakteriyel aktivitesinin araştırıldığı bu çalışmada, *E. faecalis* (7,81 µg/mL) hariç test edilen tüm bakteriler üzerine 62,5 µg/mL konsantrasyonda antibakteriyel etkinlik gösterdiği görülmüştür. Bu çalışma ile benzer çalışmaların sonuçları da kurkuminin antibakteriyel etkinliğine vurgu yapmaktadır^{19,20}. Ungphaiboon ve ark.'nın (2005)¹⁹, *Curcuma longa* L. Rizomlarından elde ettikleri kurkumin ekstraktlarının çeşitli mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitelerini inceledikleri bir çalışmada; kurkuminin MİK değerlerini *Bacillus subtilis* NCTC 10073 ve *S. aureus* ATCC 25923 için sırasıyla 16 ve 128 µg/mL olarak bulmuşlardır. Bunun yanında *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853

üzerine aktivite tespit edememişlerdir. Anbari ve ark. (2021)²⁰ kurkumin nanopartiküllerinin ve saf kurkuminin *S. aureus* PTCC 1764 üzerine antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Kurkumin nanopartiküllerinin MİK değerlerinin 0,48-0,34 mg/mL aralığında olduğunu, saf kurkuminin ise 0,56 mg/mL olduğunu bulmuşlardır. Saf kurkumin ile karşılaştırıldığında kurkumin nanopartiküllerinin boyutlarının daha küçük olması ve bakteriye daha kolay penetre olması nedeniyle MİK değerlerinin saf kurkuminden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarda kurkuminin farklı yöntemler ile hazırlanması, antibakteriyel aktivite tayini için farklı yöntemlerin kullanılması ve farklı mikroorganizma türlerine karşı test edilmesi nedeniyle MİK değerlerinin her çalışmada farklılık gösterdiği görülmektedir.

Aminoglikozit grubu olan gentamisin sülfatın, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı düşük MİK değerleri ile geniş antibakteriyel etkinlik gösteren bir ajan olduğu bilinmektedir²¹. Bu çalışmada gentamisin sülfatın MİK değerleri çalışılan bakterilerde farklılık göstermekle birlikte en dirençli bakterinin *E. faecalis* (2,5 µg/mL), en duyarlı bakterinin ise *K. pneumoniae* (0,08 µg/mL) olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda MBK sonuçlarının MİK sonuçları ile benzer olduğu (*E. faecalis* hariç) görülmüştür. Arisoy ve ark. (2013)²² yaptığı benzer bir çalışmada en yüksek gentamisin sülfat MİK değerlerinin ESBL üreten *Escherichia coli* (1024 µg/mL) ve *K. pneumoniae* (256 µg/mL)

izolatlarında olduğunu tespit etmişlerdir. Dorati ve ark. (2018)²³, gentamisin sülfatın ve gentamisin sülfat yüklü nanopartiküllerin antibakteriyel aktivitelerini klinik izolatlarda incelemişlerdir. Çalışmada gentamisin sülfatın MİK ve MBK test sonuçlarını *Escherichia coli* için 2/4 µg/mL, *P. aeruginosa* için 1/2 µg/mL, *Proteus mirabilis* için 4/8 µg/mL, iki adet *S. aureus* izolatları için 1/1 µg/mL ve 8/16 µg/mL olarak belirlemişlerdir. Referans suş *Escherichia coli* ATCC 25922 için ise MİK/MBK değerlerini 0,5/0,5 µg/mL bulmuşlardır. Çalışma sonucunda gentamisin sülfat ile gentamisin sülfat yüklü nanopartiküllerin MİK/MBK test sonuçları arasında farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır.

Disk difüzyon testi antibakteriyel aktivitenin araştırılmasında kullanılan bir diğer yöntemdir. Literatürde kurkuminin disk difüzyon yöntemiyle antibakteriyel aktivitesini araştırılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır^{6,24}. Yapılan bu çalışmada MİK testine ek olarak disk difüzyon testi de uygulanmıştır. Kurkuminin en yüksek ilk iki konsantrasyon olan 32 ve 16 mg/mL'de test edilen tüm bakterilerde inhibisyon zon çapı oluşturduğu görülürken, gentamisin sülfatın düşük konsantrasyonlarında geniş zon çapları görülmüştür. MİK testindeki sıvı kültüre kıyasla disk difüzyon testinde bakteri hareketliliğinin kısıtlı olması, bu iki testin sonuçlarının farklı çıkmasına neden olabilmektedir²⁵. Khan ve ark.'nın (2021)⁶ kurkumin nanopartiküllerinin ve sulu ekstraktının (5, 10, 20 mg/mL) antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon metodu ile araştırdıkları bir çalışmada; *Escherichia coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 23235 ve *Aspergillus niger* FCBP-PTF0198 suşları kullanılmıştır. Kurkumin nanopartiküllerinin ve sulu ekstraktının en etkili konsantrasyonunun 20 mg/mL olduğu ve bu konsantrasyonda nanopartikül inhibisyon zon çaplarının sulu kurkumine göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Antibakteriyel direncin üstesinden gelmek ve yeni direnç mekanizmalarını önlemek amacıyla antibiyotik tedavilerinin geleceğinde sinerjistik çalışmaların önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir⁵. Son yıllarda terapötik ajan havuzunu genişletmek ve oluşan direnci yönetmek için enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde doğal ürünler ile antibiyotiklerin kombine kullanımı gündeme gelmiştir. Doğal bir ürün olan kurkuminin antibiyotikler ile kombine kullanımının bakteri hücrenin zar geçirgenliğini artırdığı ve antibiyotiklerin hücre içine girişini kolaylaştırdığı ifade edilmektedir¹⁸. Bu çalışmada kurkuminin gentamisin sülfat ile kombinasyonunun *P. vulgaris*, *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* bakterilerinde MİK değerlerini azalttığı görülmüştür. Ek olarak *B. cereus*'ta en düşük FİKİ sonucunun (FİKİ=0,75) bulunması, kurkumin ile gentamisin sülfatın kısmi sinerjistik etkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda kurkuminin farklı antibiyotiklerle kombinasyonlarının antibakteriyel etkili olduğu ve bu kombinasyonların terapötik amaçlı kullanılabileceği

gösterilmiştir^{13,26}. Bahari ve ark. (2017)¹³; *P. aeruginosa*'ya (PAO1) karşı kurkuminin azitromisin ve gentamisin ile sinerjistik aktivitesini dama tahtası testi ile araştırmışlar ve antibiyotiklerin tek başına olan MİK değerlerinin kurkumin ile kombinasyon sonucu MİK değerlerinden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda kurkumin ile azitromisin (FİKİ=0,25) ve gentamisin (FİKİ=0,37) arasında sinerjistik etki olduğunu bulmuşlardır. Mun ve ark. (2013)²⁶ sekiz klinik ve iki referans MRSA suşuna karşı kurkuminin; oksasilin, ampisilin, siprofloksasin ve norfloksasin ile kombinasyonlarının bu antibiyotiklerin MİK değerlerini azalttığı ve kurkumin ile aralarında sinerji/kısmi sinerji olduğunu göstermişlerdir. Kurkumin ile yapılan çalışmalarda sinerjistik etki sonuçlarının kullanılan suşa ve antimikrobiyal ajana göre değiştiği görülmektedir.

Bu çalışma kurkuminin tek başına veya gentamisin sülfat ile kombine kullanımının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak kurkumin ve gentamisin sülfat sinerjisinin bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi sürecindeki etkisini net olarak belirlemek adına bu sonuçların klinik izolatların dahil edileceği geniş ölçekli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Klinik örneklerden izole edilen bakteriler üzerine kurkumin ve gentamisin sülfatın sinerjistik etkilerinin araştırılmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı yanıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bakteriyel enfeksiyonların ampirik tedavisinde farklı doğal terapötik ajanların antibiyotiklerle birlikte kullanımı antibiyotiklerin toksisitesini azaltması ve antimikrobiyal etkinliklerinin artırılması açısından umut vadeci görülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (onay no: 2022.68.04.18, tarih: 26.07.2022).

Hasta Onayı: Hasta onamı gerektirmeyen bir laboratuvar çalışmasıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., B.E., Dizayn: B.B., B.E., Veri Toplama veya İşleme: B.B., B.E., Analiz veya Yorumlama: B.B., B.E., Literatür Arama: B.B., B.E., Yazan: B.B., 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

- Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1227-49.
- Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Antibacterial Prodrugs to Overcome Bacterial Resistance. *Molecules*. 2020;25:1543.
- Lagedroste M, Reiners J, Smits SHJ, Schmitt L. Systematic characterization of position one variants within the lantibiotic nisin. *Sci Rep*. 2019;9:935.
- Ghavimi MA, Shahi S, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Noie Alamdari A, Jamei Khosroshahi AR, et al. Antimicrobial effects of nanocurcumin gel on reducing the microbial count of gingival fluids of implant-abutment interface: A clinical study. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2022;14:114-8.
- Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol*. 2019;431:3370-99.
- Khan MA, Moghul NB, Butt MA, Kiyani MM, Zafar I, Bukhari AI. Assessment of antibacterial and antifungal potential of Curcuma longa and synthesized nanoparticles: A comparative study. *J Basic Microbiol*. 2021;61:603-11.
- Gugleva V, Michailova V, Mihaylova R, Momekov G, Zaharieva MM, Najdenski H, et al. Formulation and Evaluation of Hybrid Niosomal In Situ Gel for Intravesical Co-Delivery of Curcumin and Gentamicin Sulfate. *Pharmaceutics*. 2022;14:747.
- Chen Y, Lu Y, Lee RJ, Xiang G. Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3099-120.
- Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:487.
- Dosoky NS, Setzer WN. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species. *Nutrients*. 2018;10:1196.
- Song Z, Wu Y, Wang H, Han H. Synergistic antibacterial effects of curcumin modified silver nanoparticles through ROS-mediated pathways. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;99:255-63.
- Kali A, Bhuvaneshwar D, Charles PM, Seetha KS. Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7:93-6.
- Bahari S, Zeighami H, Mirshahabi H, Roudashti S, Haghi F. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa quorum sensing by subinhibitory concentrations of curcumin with gentamicin and azithromycin. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:21-8.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST reading guide for broth microdilution. Version. 4.0.2022.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Version.11.0.2023.
- Catteau L, Reichmann NT, Olson J, Pinho MG, Nizet V, Van Bambeke F, et al. Synergy between Ursolic and Oleanolic Acids from Vitellaria paradoxa Leaf Extract and β -Lactams against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: In Vitro and In Vivo Activity and Underlying Mechanisms. *Molecules*. 2017;22:2245.
- Feng Y, Coradi Tonon C, Ashraf S, Hasan T. Photodynamic and antibiotic therapy in combination against bacterial infections: efficacy, determinants, mechanisms, and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;177:113941.
- Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One*. 2015;10:e0121313.
- Ungphaiboon S, Tanomjit S, Pechnoi S, Supreede Sungkarak, Pranee Rattanasuwan, Itharat Arunporn. Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients. *Songklanakarin J Sci and Technol*. 2005;27:569-78.
- Anbari H, Maghsoudi A, Hosseini M, Yazdian F. Acceleration of antibacterial activity of curcumin loaded biopolymers against methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Synthesis, optimization, and evaluation. *Eng Life Sci*. 2021;22:58-69.
- Chevallier P, Wiggers HJ, Copes F, Zorzi Bueno C, Mantovani D. Prolonged Antibacterial Activity in Tannic Acid-Iron Complexed Chitosan Films for Medical Device Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2023;13:484.
- Arisoy M, Temiz-Arpaci O, Kaynak-Onurdag F, Ozgen S. Novel benzoxazoles: synthesis and antibacterial, antifungal, and antitubercular activity against antibiotic-resistant and -sensitive microbes. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2013;68:453-60.
- Dorati R, DeTrizio A, Spalla M, Migliavacca R, Pagani L, Pisani S, et al. Gentamicin Sulfate PEG-PLGA/PLGA-H Nanoparticles: Screening Design and Antimicrobial Effect Evaluation toward Clinic Bacterial Isolates. *Nanomaterials (Basel)*. 2018;8:37.
- Lawhavit O, Kongkathip N, Kongkathip B. Antimicrobial Activity of Curcuminoids from Curcuma longa L. on Pathogenic Bacteria of Shrimp and Chicken. *Kasetsart J (Nat Sci)*. 2010;44:364-71.
- Teow SY, Ali SA. Synergistic antibacterial activity of Curcumin with antibiotics against Staphylococcus aureus. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28:2109-14.
- Mun SH, Joung DK, Kim YS, Kang OH, Kim SB, Seo YS, et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Phytomedicine*. 2013;20:714-8.



Kronik Hepatit B'li Hastalarda NTCP p.Ser267Phe Varyasyonun Prognostik Değeri

Prognostic Value of NTCP p.Ser267Phe Variant in Patients with Chronic Hepatitis B

İD Bülent ÇAKAL¹, İD Alp ATASOY², İD Mehveş PODA³, İD Bilger ÇAVUŞ², İD Mesut BULAKÇI⁴, İD Mine GÜLLÜOĞLU⁵, İD Filiz AKYÜZ²

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁴*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

⁵*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada hepatit B virüsün (HBV) ve hepatit D virüs fonksiyonel reseptörü sodyum taurokolat kotransporter polipeptidini (NTCP) kodlayan gendeki polimorfizmlerin tespiti amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 150'si kronik HBV (KHB) ve 143'ü farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer parankim biyopsisi işlemi gerçekleştirilen toplam 293 hasta dahil edildi. Karaciğer biyopsi örneklerinden total DNA izole edildi. NTCP S267F varyasyonuna sebep olan *SLC10A1* genindeki rs2296651 polimorfizminin belirlenmesinde TaqMan SNP genotiplendirme yöntemi kullanıldı.

Bulgular: KHB hastaları ve kontrol grubunda NTCP-etkileşim domaini oldukça iyi korunmakta olup, hiçbir hastada NTCP S267F varyasyona sebep olan *SLC10A1* genindeki SNP rs2296651 varyasyonuna rastlanmadı.

Sonuç: KHB'li hastalarda NTCP S267F varyasyonunun HBV ilişkili hastalıkların progresyonu ile NTCP blokajını hedef alan anti-viral terapötiklerin tedavi etkinliğini üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs, kronik hepatit B, tek nükleotid polimorfizmi, sodyum taurokolat kotransporter polipeptidi

ABSTRACT

Aim: In this study, the aim is to detect polymorphisms in the gene encoding the sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), the functional receptor for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus.

Materials and Methods: The study included a total of 293 patients, with 150 diagnosed with chronic hepatitis B (CHB) and 143 undergoing liver parenchyma biopsy procedures due to different clinical indications. Total DNA was isolated from liver biopsy samples. The TaqMan SNP genotyping method was used to determine the rs2296651 polymorphism in the *SLC10A1* gene, which leads to the NTCP S267F variation.

Results: In patients with CHB and the control group, the NTCP-interacting domain was highly conserved, and no variation of the SNP rs2296651 in the *SLC10A1* gene leading to the NTCP S267F variation was detected in any of the patients.

Conclusion: It was thought that in patients with CHB, the impact of the NTCP S267F variation on the progression of HBV-associated diseases and its influence on the therapeutic efficacy of anti-viral agents targeting NTCP blockade may be limited.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B, single nucleotide polymorphism, sodium taurocholate co-transporting polypeptide

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bülent ÇAKAL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 726 64 54 **E-posta:** bulentcakal@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1254-844X

Geliş tarihi/Received: 23.11.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.01.2024

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

©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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



GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) ilişkili olabildiği siroz ve karaciğer kanseri gelişimi, mevcut tedaviler ile önlenabilir olmasına karşın, tamamen viral klerensini sağlayacak bir tedavisinin henüz bulunmaması ve dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insanın yaşamını yitirmesine neden olabilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini korumaktadır¹. Kronik HBV (KHB) enfeksiyonları virüse ait viral faktörler ile enfekte bireye ait konak faktörleri ve ayrıca çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillenen dinamik bir süreçtir. Dolayısıyla kronik viral hepatitlerin doğal seyri, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi son dönem karaciğer hastalıklarının gelişmesi ve prognozu ile tedavi yanıtlarının şekillenmesinde genotip ve mutasyonlar gibi viral faktörler ile enfekte bireyin genetik ve immünolojik faktörleri ile çevresel faktörler kritik belirleyicidir^{2,3}.

Sodyum taurokolat kotransporter polipeptiti (NTCP) insan HBV ve onun satellit virüsü olan hepatit D virüs (HDV) için fonksiyonel bir reseptördür⁴. NTCP kromozom 14'de lokalize, çözülmüş madde taşıyıcı aile 10'un (sodium/bile acid cotransporter family, SLC10) bir numaralı üyesi *SLC10A1* geni tarafından kodlanan, hepatositler tarafından eksprese edilen safra tuzlarının enterohepatik sirkülasyonunda görev alan bir hücre yüzey glikoproteinidir⁵. Bu açıdan HBV enfeksiyonları için viral yüzey proteini (surface) PreS1 ile hepatosit yüzeyindeki PreS1'e spesifik reseptörü NTCP aracılığı etkileşimi ve sonrası endositoz yolu ile hücre içine transferini kapsayan giriş basamağı kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla NTCP, anti-HBV tedavisi amacıyla virüsün hepatositlere bağlanması ve girişinin engellenmesine yönelik yeni terapötik hedeflerden birini oluşturmaktadır⁶⁻⁸.

Buna karşın *NTCP* geni üzerinde saptanan özellikle p.Ser267Phe (S267F) polimorfizminin (single nucleotide polymorphism; SNP), NTCP'nin fizyolojik fonksiyonunda değişime neden olarak, HBV'nin hücre içine girişi ve enfeksiyon yükünün azalmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla NTCP'nin bu genetik varyantlarının HBV enfeksiyonuna direnç ve HBV enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski ile ilişkili olabileceği hipotez edilmektedir. Ayrıca NTCP etkileşim domainindeki (HBV PreS1) sekans farklılıklarının NTCP'ye bağlanma afinitesinde değişikliğe neden olarak anti-HBV tedavisi amacıyla tasarlanan HBV giriş inhibitörlerine karşı tedavi yanıtlarını olumsuz yönde etkileyebileceği de öne sürülmektedir⁹⁻¹⁵.

Dolayısıyla bu çalışmanın amacı HBV ve HDV fonksiyonel reseptörü NTCP kodlayan gendeki polimorfizmleri saptamak ve NTCP S267 polimorfizminin varyasyonunun hastaların klinik sonuçları üzerindeki etkileri ile NTCP'yi hedef alan yeni terapötiklerin tedavi etkinliğinin öngörülmesinde prognostik etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 218S769 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (no: 2018/1251, tarih: 14.09.2018).

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Hasta Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 6 aydan uzun süreli HBsAg seropozitifliği nedeniyle KHB enfeksiyonu tanımlanan ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği tarafından takip edilen, histolojik ve klinik değerlendirme amacıyla karaciğer parankim biyopsisi işlemi planlanan tedavi naif 150 KHB'li hasta dahil edildi (Tablo 1).

Kontrol Grubu

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği tarafından kronik hepatit C enfeksiyonu tanılı 63 ve viral hepatit etkenleri dışında (non-viral) farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer parankim biyopsisi gerçekleştirilen 80, toplam 143 hasta dahil edildi (Tablo 1).

Klinik Materyal

Hastalardan karaciğer biyopsi örnekleri alındı. Karaciğer biyopsi işlemleri İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Kliniği ve girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi. Ticari bir kit (QIAamp DNA Mini kit, Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak karaciğer biyopsi örneklerinden elde edilen total DNA örnekleri SNP genotipleme ve viral mutasyonların tespitine yönelik sekans analizleri için -20 °C'de muhafaza edildi.

SNP Genotiplendirme (SLC10A1/rs2296651)

Genotip Analizi

Hastaların karaciğer doku örneklerinden intrahepatik düzeyde izole edilen insan DNA örneklerinden SNP'lerin tanı ve analizi üretici firma tarafından sağlanan real-time-polimeraz zincir reaksiyonu cihazı ve yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD). NTCP S267F varyantının (c.800G>A, SLC10A1/rs2296651) genotiplendirilmesi için TaqMan SNP genotiplendirme yöntemi kullanıldı. SNP analizleri için TaqMan SNP genotipleme deneyi elde edilen amplifikasyon eğrileri ve allel ayrımları için StepOne Software programları kullanıldı.

Demografik ve klinik laboratuvar verileri: Hastaların demografik, diğer klinik laboratuvar verileri ile patolojik verileri hasta dosyaları ve/ya hastanenin elektronik veri kayıt sisteminden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (16.0 software, SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testleri, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U ve one-way ANOVA testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile ifade edildi. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Karakteristiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve histolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Özetle bu çalışmaya 78'i erkek 72'si kadın yaş ortalaması $41,63 \pm 13,17$ olan 150 KHB hastası dahil edildi. Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen histolojik aktivite indeksi baz alınarak elde edilen veriler uyarınca ortalama nekroenflamatuvar aktivite (grade), düzeyleri $4,96 \pm 2,8$ fibrozis evre (stage) düzeyleri ise $2,04 \pm 1,30$ olarak tespit edildi. Bu veriler çalışma grubuna dahil edilen hastaların genel olarak

aktif kronik hepatit ile uyumlu ve sınırlı düzeyde enflamatuvar aktivite ve fibrozise sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 63'ü kronik hepatit C enfeksiyonlu ve 80'i non-viral karaciğer hastalığı olan 58'i erkek 85'i kadın toplam 143 kontrol grubu hastanın da demografik, klinik, klinik laboratuvar, virolojik ve histopatolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kronik hepatit C'li hastaların histolojik olarak enflamasyon derecesi (grade) $6,00 \pm 2,10$, fibrosis evreleri (stage) ise $2,59 \pm 1,13$ idi. Viral hepatit dışında farklı klinik endikasyonlar nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların 32'sini (%40) karaciğer yağlanması tespit edilen hastalar oluşturmaktaydı.

SLC10A1/rs2296651 Polimorfizmi (S267F, NTCP Varyant)

Bu çalışmada 150 KHB hastası ile kontrol grubundaki 143 hastanın karaciğer dokusundan elde edilen total insan DNA'sında *SLC10A1/rs2296651* genindeki S267F (G/A) genotipi ve polimorfizmi araştırıldı. Gerek KHB gerekse kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde S267F (G/A) polimorfizmine rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm örneklerin moleküler analizlerinde *SLC10A1/rs2296651* geninin 267. aminoasitini (AA). kodlayan kodondaki allel

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

	Kontrol grup			p
	KHB, n=150	KHC, n=63	Non-viral karaciğer hastalığı, n=80	
Yaş ort $\pm$ SS (yıl)	41,63 $\pm$ 13,17	56,08 $\pm$ 16,38	47,48 $\pm$ 13,86	N.S.
Cinsiyet (E/K)	78/72	21/42	37/43	N.S.
Klinik laboratuvar, ort $\pm$ SS				
AST (U/L)	51,68 $\pm$ 54,08	52,08 $\pm$ 42,13	96,68 $\pm$ 148,84	<0,05
ALT (U/L)	68,38 $\pm$ 89,46	69,03 $\pm$ 99,97	114,22 $\pm$ 141,29	<0,05
ALP (U/L)	74,62 $\pm$ 26,85	80,30 $\pm$ 27,46	171,40 $\pm$ 207,59	<0,05
GGT (U/L)	31,26 $\pm$ 34,44	56,84 $\pm$ 58,14	174,50 $\pm$ 246,13	<0,05
Viral faktörler				
Log HBV DNA (IU/mL)	7,29 $\pm$ 7,69	U	U	
Log HCV RNA (IU/mL)	U	8,08 $\pm$ 8,03	U	
Histoloji, ort $\pm$ SS				
Enflamasyon (grade)	4,96 $\pm$ 2,84	6,00 $\pm$ 2,10	U	<0,05
Fibrozis (stage)	2,04 $\pm$ 1,30	2,59 $\pm$ 1,13	U	<0,05
NASH	U	U	21	
NAFLD	U	U	11	
Non-spesifik değişiklik*	U	U	26	
Kolestatik karaciğer hastalığı**	U	U	12	
Cirrhosis	U	U	5	
Portal hipertansiyon/venopati	U	U	5	

*Histopatolojik tanıda yapısal olmayan değişiklikler, fibrozis yokluğu, minimal düzeyde portal ve lobüler enflamatuvar infiltratlar.

**Primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit.

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, NASH: Non-alkolik steatohepatit, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüs, N.S.: Not significant, ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, E/K: Erkek/kadın, U: Uygulanamaz

homozigot olacak şekilde G/G olarak tespit edildi. Hiçbir hastada G/A heterozigot veya A/A homozigot allelleri saptanmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Son yıllarda NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki genetik varyasyonların saptanması ve bunların NTCP'nin HBV ilişkili reseptör fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması güncel bir yaklaşımdır. *SLC10A1* genindeki genetik varyasyonların tespiti amacıyla ağırlıklı olarak Asya populasyonu üzerinde yapılan bilimsel çalışmalarda en sık rastlanan NTCP ilişkili genetik varyantın; S267F polimorfizmi olduğu rapor edilmektedir. Bu amaçla gerçekleştirilmiş bilimsel çalışmaların bir kısmında *SLC10A1* geni üzerinde saptanan S267F polimorfizminin, NTCP'nin fizyolojik fonksiyonunda değişime neden olarak, HBV'nin hücre içine girişinin ve enfeksiyon yükünün azalmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla NTCP S267F genetik varyantının HBV enfeksiyonuna direnç ve HBV enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski ile ilişkili olabileceği hipotez edilmektedir^{10-13,16,17}.

NTCP geninin 4. ekzonunda yer alan ve yanlış anlamlı mutasyona (missense) sebep olan NTCP S267F(c.800G>A, rs2296651) varyantının, HBV'nin reseptör fonksiyonunda azalmaya neden olduğu bunun da HBV'nin reseptöre bağlanma kaybına, hücre içine giriş ve replikasyon kapasitesinin azalması ile sonuçlanabildiği de öne sürülmektedir⁹.

NTCP S267F varyantının HBV klerensi, HBV ilişkili siroz, HSK ve HBV enfeksiyonuna direnç ile ilişkisinin irdelenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada S267F (A allel) varyantı sağlıklı grupta HBV ile enfekte hastalara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Dolayısıyla S267F varyantının HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riski ile hastalık progresyonunda azalma ile ilişkili olabileceği buna karşın spontan HBV klerensi ile ilişkili olmayabileceği rapor edilmiştir. S267F varyantının genel olarak HBV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıklardan koruyucu niteliğe sahip olduğu, bununla birlikte bu varyantın sirozun HSK yönünde progresyonunu ise engellemediği belirtilmektedir¹⁰.

NTCP varyasyonlarının varyasyonların KHB enfeksiyonuna direnç ve klinik sonuçlarına etkisinin araştırıldığı Asya (Çin) populasyonunu kapsayan yaklaşık 2000 hasta ve 2000 sağlıklı kontrol grubu içeren bir çalışmada, NTCP Ser267Phe varyantının KHB'ye direnç ve HBV ilişkili karaciğer hastalıklarının insidansında azalmayla ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹².

Ayrıca NTCP, HBV ve HDV enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla virüsün hepatositlere bağlanması ve girişinin engellenmesine yönelik yeni terapötik hedeflerden biridir. NTCP'nin reseptör fonksiyonun engellenmesi amacıyla HBV PreS1 domaininin NTCP bağlanma motifini içeren N-terminal bölgesindeki ilk 47 aa'nin (2-48 aa) ucuna (2. aa, lizin) miristik asitin (tetradekanoik asit) eklenmesi (Miristilasyon; Protein N-myristoylation) ile elde edilen sentetik bir lipoprotein tedavide kullanılması planlanmaktadır^{6,18}. Günümüzde HBV Pre-S1'in ilk 47 aa'ni baz alarak elde edilen sentetik bir lipoprotein olan Bulevirtide'nin (BLV) sentez edilmiş ve terapötik etkinliğinin test edilmesine yönelik pre-klinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir¹⁹⁻²¹. Bu nedenle NTCP etkileşim domainindeki (HBV PreS1) sekans farklılıkları ve NTCP'deki tek nükleotid polimorfizmlerin (Single nucleotide polymorphism, SNP) tanımlanması, HBV enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla yakın gelecekte klinik kullanımı planlanan HBV hücre giriş inhibitörlerinin tedavi etkinliğinin öngörülmesinde yararlı olabilir.

Tayvanda NTCP Ser267Phe varyantının KHB enfeksiyonunun serostatüsü, HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riski ile ilişkisinin irdelendiği 3801'i KHB ve kontrol grubu olarak HBsAg negatif 3801 kişiyi kapsayan geniş çaplı bir çalışmada S267F varyantı kontrol grubunda %18,5, sirozlu olgularda %17,2, non-sirozik HSK'lılarda ise %13,2 oranında tespit edilmiştir. GG genotipli bireylerde GA ve AA genotipine göre HSK gelişme riskinin 25 kat daha yüksek olduğu, AA genotipinin istatistiksel olarak anlamlı oranda HBsAg seronegatifliği ile ilişkili olduğu rapor edilmiş. Sonuç olarak S267F varyantının KHB enfeksiyonuna direnç, HBV ilişkili siroz ve HSK gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiş, ayrıca hastalarda bu varyantın tespitinin HBV DNA düzeyleri ile birlikte analiz edilmesinin HBV ilişkili HSK riski düşük hastaları tanımlamada faydalı olabileceği öngörülmüştür²².

Buna karşın saptanan bu genetik varyantların NTCP'nin HBV ilişkili reseptör fonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bazı bilimsel çalışmaların verileri ise bu çalışmadaki verileri doğrulamamaktadır²³⁻²⁵. HBV enfeksiyonu ile S267F (rs2296651) varyasyonu arasındaki ilişkinin irdelendiği bir çalışmada da gerek enfeksiyonlu gerekse kontrol gruplarının hiçbirinde rs2296651 varyantının tespit edilemediği, sonuç olarak bu SNP'nin Asya popülasyonuna spesifik olabileceği belirtilmiştir²⁶. Dolayısıyla bu varyantların HBV enfeksiyonuna direnç ve KHB ile ilişkili siroz, HSK gelişimi ayrıca anti-HBV tedavileri üzerindeki rolleri

Tablo 2. SLC10A1/rs2296651 polimorfizmi (S267F, NTCP varyant) sonuçları

Hastalar (n)	rs2296651 Allel			p
	G/G	G/A	A/A	
Kronik hepatit B (150)	150	0	0	-
Kontrol (143)	143	0	0	-

halen tartışmalıdır. Ayrıca NTCP SNP rs229665'nin prevelansı etnisite, coğrafya ve HBV endemisitesine göre farklılıklar gösterebilmektedir.

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde HBV'nin fonksiyonel reseptörü NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki S267F varyasyona sebep olan SNP rs2296651 tespit edilmedi. Bu nedenle bu çalışmada S267F varyasyonunun hastaların KHB'li özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilemedi. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler, *SLC10A* varyantlarının KHB ilişkili siroz ve HSK riski düşük kronik B hepatitli hastaların tanımlanmasında yardımcı yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilirliğinin sınırlı olduğuna işaret ettiği gibi, NTCP blokajını hedef alan anti-viral terapötiklerin tedavi etkinliğini azaltması yönündeki rolünün de oldukça sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonuna neden olan SNP rs2296651 saptanmasının prognostik değeri konusu belirsizliğini sürdürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmaya dahil edilen hasta ve örneklem sayısının az olması ile *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonun mRNA düzeyinde tespit edilemesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktaydı.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler KHB'li hastalarda NTCP etkileşim domainin oldukça korunmuş olduğunu, dolayısıyla NTCP'yi kodlayan *SLC10A1* genindeki S267F varyasyonlarının HBV ilişkili karaciğer hasarlarının progresyonu ile NTCP'yi hedef alan antiviral terapötikler üzerinde potansiyel olumsuz etkisinin oldukça sınırlı olabileceğine işaret etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (no: 2018/1251, tarih: 14.09.2018).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Ç., A.A., B.Ç., M.B., F.A., Konsept: B.Ç., F.A., Dizayn: B.Ç., F.A., Veri Toplama veya İşleme: B.Ç., A.A., M.P., B.Çav., M.B., M.G., F.A., Analiz veya Yorumlama: B.Ç., M.P., M.G., F.A., Literatür Arama: B.Ç., F.A., Yazan: B.Ç., F.A.

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

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 218S769 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. Lancet. 2023;401:1039-52.
- Jose-Abrego A, Roman S, Laguna-Meraz S, Panduro A. Host and HBV Interactions and Their Potential Impact on Clinical Outcomes. Pathogens. 2023;12:1146.
- Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006;43:S173-81.
- Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife. 2012;1:e00049.
- Muller M, Jansen PL. The secretory function of the liver: new aspects of hepatobiliary transport. J Hepatol. 1998;28:344-54.
- Lempp FA, Urban S. Inhibitors of Hepatitis B Virus Attachment and Entry. Intervirology. 2014;57:151-7.
- Goutam K, Ielasi FS, Pardon E, Steyaert J, Reyescorresponding N. Structural basis of sodium-dependent bile salt uptake into the liver. Nature. 2022;606:1015-20.
- Li Y, Zhou J, Li T. Regulation of the HBV Entry Receptor NTCP and its Potential in Hepatitis B Treatment. Front Mol Biosci. 2022;2:9:879817.
- Yan H, Peng B, Liu Y, Xu G, He W, Ren B, et al. Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide. J Virol. 2014;88:3273-84.
- An P, Zeng Z, Winkler CA. The loss-of-function S267F variant in HBV receptor NTCP reduces human risk to HBV infection and disease progression. J Infect Dis. 2018;218:1404-10.
- Yang J, Yang Y, Xia M, Wang L, Zhou W, Yang Y, et al. A genetic variant of the NTCP gene is associated with HBV infection status in a Chinese population. BMC Cancer. 2016;16:211-7.
- Peng L, Zhao Q, Li Q, Li M, Li C, Xu T, et al. The p.Ser267Phe Variant in *SLC10A1* Is Associated With Resistance to Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2015;61:1251-60.
- Lin C-L, Kao J-H. Review article: the prevention of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:5-14.
- Wu W, Zeng Y, Lin J, Wu Y, Chen T, Xun Z, et al. Genetic variants in NTCP exon gene are associated with HBV infection status in a Chinese Han population. Hepatol Res. 2018;48:364-72.
- Chuaypen N, Tuyapala N, Nutchapinjaroen N, Payungporn S, Tangkijvanich P. Association of NTCP polymorphisms with clinical outcome of hepatitis B infection in Thai individuals. BMC Med Genet. 2019;20:87.
- Lee HW, Park HJ, Jin B, Dezhbord M, Kim DY, Han KH, et al. Effect of S267F variant of NTCP on the patients with chronic hepatitis B. Sci Rep. 2017;7:17634.
- Pan W, Song IS, Shin HJ, Kim M-Y, Choi Y-L, Lim S-J, et al. Genetic polymorphisms in Na+-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and ileal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) and ethnic comparisons of functional variants of NTCP among Asian populations. Xenobiotica. 2011;41:501-10.
- Lampertico P, Degasperis E, Sandmann L, Wedemeyer H. JHEP Rep. 2023;5:100818.
- Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:117-29.
- Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389:22-32.
- Mateo R, Xu S, Shornikov A, Yazdi T, Liu Y, May L, et al. Broad-spectrum activity of bulevirtide against clinical isolates of HDV and recombinant pan-genotypic combinations of HBV/HDV. JHEP Rep. 2023;5:100893.

22. Hu HH, Liu J, Lin YL, Luo W-S, Chu Y-J, Chang C-L1, et al. The rs2296651 (S267F) variant on NTCP (SLC10A1) is inversely associated with chronic hepatitis B and progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Gut*. 2016;65:1514-21.
23. Casillas R, Tabernero D, Gregori J, Belmonte I, Cortese MF, González C, et al. Analysis of hepatitis B virus preS1 variability and prevalence of the rs2296651 polymorphism in a Spanish population. *World J Gastroenterol*. 2018;14;24:680-92.
24. Zhang Y, Li Y, Wu M, Cao P, Liu X, Ren Q, et al. Comprehensive assessment showed no associations of variants at the SLC10A1 locus with susceptibility to persistent HBV infection among Southern Chinese. *Sci Rep*. 2017;7:46490.
25. Su Z, Li Y, Liao Y, Cai B, Chen J, Zhang J, et al. Polymorphisms in sodium taurocholate cotransporting polypeptide are not associated with hepatitis B virus clearance in ChineseTibetans and Uygurs. *Infect Genet Evol*. 2016;41:128-34.
26. Ezzikouri S, Chihab, Elhabazi A, Wakrim L, Benjelloun S. Lack of Ser267Phe variant of sodium taurocholate cotransporting polypeptide among Moroccans regardless of hepatitis B virus infection status. *BMC Infect Dis*. 2017;17:99-101.



Hemoroid Lastik Band Ligasyonu Komplikasyonlarının Yönetimi: Masif Rektal Kanama

Management of Hemorrhoid Rubber Band Ligation Complications: Massive Rectal Bleeding

Merter GÜLEN, Ahmet Cihangir EMRAL, Bahadır EGE

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

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, hemoroidal hastalıkta cerrahi dışı tedavi seçeneklerinden biri olan lastik band ligasyonunu (RBL) ve buna bağlı gelişen komplikasyonları irdelemektir. Morbiditesi nedeniyle önem arz eden masif rektal kanama komplikasyonunun yönetimini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Evre 1-2 ve 3 internal hemoroidal hastalık nedeniyle 2018-2022 yılları arasında kliniğimizde RBL yapılan 564 hasta retrospektif olarak irdelenmiştir. Gebelik durumu, geçirilmiş anorektal cerrahi, kronik karaciğer hastalığı ve antikoagülan kullanımı nedeniyle 72 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların 492'si çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara proktoloji ünitesinde detaylı anorektal muayene, 50 yaş üstündekilere ise kolonoskopik değerlendirme yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, gelişen komplikasyonlar (minör/majör) ve uygulanan band ligasyon sayısı standardize edilmiş formlara kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $33,4 \pm 11$ (18-65) yıl olup, 385'i (%78,3) erkek, 107'si (%21,7) kadındı. Hastaların 39'una (%8) tek kadran, 448 hastaya (%91) iki kadran ve 5 hastaya üç kadran RBL uygulandı. RBL sonrası minör komplikasyonlar (anal ağrı, vazovagal semptomlar, minör rektal kanama, üriner retansiyon) yirmi hastada (%4) gelişirken, hastaların 4'ünde (%0,8) masif rektal kanama meydana gelmiştir. Masif rektal kanama gelişen hastaların hepsi acil şartlarda hospitalize edildi ve operasyona alındı. Bu hastaların birine 3 ünite, üç hastaya ise 4 ünite eritrosit transfüzyonu yapıldı.

Sonuç: Hemoroidal band ligasyonu, hemoroidal hastalık tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Ancak hayatı tehdit edecek ciddi kanamalara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemoroid, kanama, ligasyon

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to present rubber band ligation (RBL), which is one of the non-surgical treatment options in hemorrhoidal disease, its complications and management of massive rectal bleeding, which is an important complication due to its morbidity.

Materials and Methods: Between 2018-2022, five hundred and sixty-four RBL was performed for stage 1-2 and 3 internal hemorrhoidal disease. Seventy two patients with previous anorectal surgery, pregnancy, chronic liver disease were excluded. Four hundred and ninety two patients were included in the study. All patients underwent detailed anorectal examination, in patients over 50 years were evaluated by colonoscopy. The demographic characteristics of the patients, the number of applied band ligation and complications (minor-major) were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 33.4 ± 11 (18-65) years, 385 were male (78.3%) and 107 were female (21.7%). Thirty-nine patients (8%) had single band ligation, 448 (91%) patients had double band ligation and 5 patients had triple band ligation. After RBL minor complications (anal pain, vasovagal symptoms, minor rectal bleeding, urinary retention) developed in twenty patients (4%) and massive rectal bleeding developed in 4 (0.8%) patients as a major complication.

Conclusion: Hemorrhoidal banding is a safe and effective method for treatment of hemorrhoidal disease. This study highlights a rare, life-threatening complication of RBL.

Keywords: Hemorrhoids, hemorrhage, ligation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Cihangir EMRAL, Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 536 392 61 61 **E-posta:** cihangiremral@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3976-1387

Geliş tarihi/Received: 06.10.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 23.12.2023

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

©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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



GİRİŞ

Hemoroidal hastalık, kolorektal kliniklerde çok sık karşılaşılan anorektal hastalıktır¹. Hemoroidal yastıklara dinlenim anında hemoroidal arterler aracılığı ile gelen kan anal kanaldan venöz sisteme rahatlıkla geri döner. Defekasyonda zorlu ve uzun süreli ıkınmaya bağlı olarak venöz geri dönüşün yavaşlaması ve bunun yanı sıra lenfatik dolaşımın da olumsuz etkilenmesi sonucu, defekasyonu takiben anal ödem gelişebilmektedir. Hemoroidal hastalığa vasküler boyutta olan bu değişikliklerin yanı sıra, aynı zamanda kas ve bağ dokudaki dejenerasyon da sebep olmaktadır. Thomson²⁻⁴ tarafından geliştirilen anal yastıkçıkların kayma teorisi (sliding anal cushion), bugün için hemoroidal hastalık oluşumu ile ilgili en geniş kabul gören teoridir.

Hemoroidal hastalığın tedavisinde; cerrahi dışı günü birlik işlemler, cerrahi yöntemler ve ileri teknolojik enstrümanlar kullanılmaktadır. Popüler olarak uygulanan girişimler arasında; skleroterapi, infrared koagülasyon, radyofrekans ablasyon, lastik band ligasyonu (RBL), lazer ablasyon, Milligan Morgan hemoroidektomi (açık), Ferguson hemoroidektomi (kapalı), LigaSure (LigaSure™, Valleylab, Covidien) hemoroidektomi, ultrasonic scalpel (US hemoroidektomi), stapled hemoroidektomi (PPH), doppler guided hemoroidal arter ligasyonu yer almaktadır.

Hemoroidal hastalıkta RBL uygulaması 1950'li yıllarda Blaisdell⁵ tarafından tanımlanmış ve Barron⁶ tarafından modifiye edilerek günümüze kadar gelmiştir. O zamandan günümüze hemoroid band ligasyonu ile internal hemoroidal hastalık tedavisinde hemoroidal yastıkların fiksasyonu, retraksiyon ve fibrozisine yol açarak etkin, maliyeti düşük bir yöntem olarak önem kazanmıştır⁷. Son zamanlarda, geniş klinik çalışma ve veriler lastik band ligasyonunun evre 2 ve 3 internal hemoroidal hastalık tedavisinde minimal komplikasyon oranı, genel anestezi ihtiyacı olmaması ve hastanede kalma gereksinimi olmadan, ayaktan yapılabilecek, cerrahi girişime alternatif olabilecek kadar etkili bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır⁸⁻¹⁰.

Bu çalışmada etkin ve güvenilir bir yöntem olan RBL'ye bağlı nadir görülen bir komplikasyona; masif rektal kanamaya yaklaşım ve tedavi yöntemleri tartışılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2018-2022 yılları arasında, ayaktan başvuran ve evre 1-2 ve 3 internal hemoroidal hastalık nedeniyle RBL yapılan 564 hasta retrospektif olarak irdelenmiştir. Dört yüz doksan iki hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yetmiş iki hasta işlem sonrası hekim kontrolü dışında antikoagülan kullanımı, geçirilmiş anorektal cerrahi öyküsü, gebelik durumu, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu çalışma için Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicana International Ankara Hastanesi'nden 14.07.2023 tarihinde 17 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların tümüne proktoloji ünitesinde detaylı anorektal muayene yapılmış olup, 50 yaşın üzerindeki hastalara muayeneye ek olarak kolonoskopi ile değerlendirme yapılmıştır. Yapılan tüm band ligasyonları endoskopi ünitesinde tercihen intravenöz sedasyon altında sol lateral pozisyonda uygulanmıştır. Hastaların mevcut hemoroidal hastalık durumuna göre tek, iki ve üç kadran RBL uygulaması yapılmıştır (Tablo 1). İşlem disposable anoskop ve Mc Gown band ligatör ile yapılmıştır (Şekil 1). Lastik band ligasyonu dentat çizginin yaklaşık 1 cm proksimalinden hastalıklı hemoroid pakelerine uygulanmıştır. Tüm band ligasyonları band ligatörün vakum haznesi basıncı 400-600 mmHg arasında olacak şekilde aspirasyon uygulandıktan sonra aspire edilen hemoroid pakesinin köküne yapılmıştır. Hastalar ayılma odasında derlendikten sonra ayaktan taburcu edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, gelişen komplikasyonlar (minör/majör) ve uygulanan band ligasyon sayısı standardize edilmiş formlara kayıt edildi.

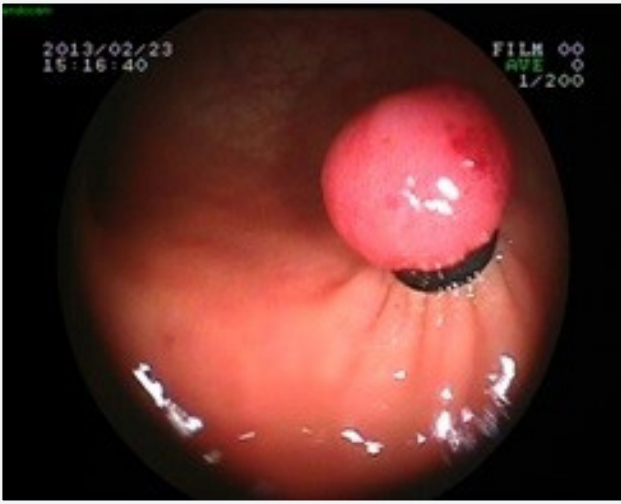
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve hastalara uygulanan band sayısı

Demografik özellikler	n (%)
Yaş	33,4±11
Cinsiyet	
Kadın	107 (21,7)
Erkek	385 (78,3)
Band sayısı	
Tek kadran	39 (8)
İki kadran	448 (91)
Üç kadran	5 (1)

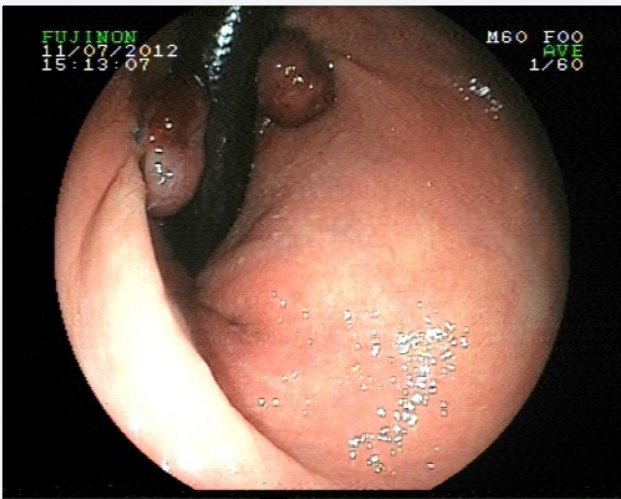


Şekil 1. Anoskop, Mc Gown ligatör, lastik bantlar

Masif rektal kanama gelişen hastaların tümüne öncelikle vital bulgular stabilleştikten ve sıvı replasmanı ile acil olarak anal ekplorasyon yapılarak rektumda birikmiş abondan kan aspire edildi. Anal ekplorasyonda bant ligasyon kadranında mukozal nekroz ve aktif arteriyel kanama gösteren odaklar izlendi. Bu alanın 3/0 vicryl sütür ile primer hemostazı yapıldı. Kanama odağı durdurulduktan sonra başka kanama alanı olup olmadığından emin olundu. Post-operatif 2. gün hemodinamik olarak stabil olan ve rektal kanamasız defekasyonu gözlenen hastalar taburcu edildi.



Şekil 2. Endoskopik olarak tek (1) kadran lastik band ligasyonunun görünümü



Şekil 3. Endoskopik olarak iki (2) kadran lastik band ligasyonunun görünümü

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Veriler medyan (aralık) olarak, kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Hastaların 385'i erkek (%78,3), 107'si kadın (%21,7), yaş ortalamaları $33,4 \pm 11$ (18-65) yıldı. Hastaların 39'una (8%) tek kadran, 448'ine (91%) iki kadran ve 5 hastaya üç (3) kadran RBL uygulandı (Tablo 1 ve Şekil 2, 3, 4). Yirmi hastada (%4) RBL sonrası minör komplikasyonlar (anal ağrı, vazovagal semptomlar, minör rektal kanama, üriner retansiyon) gelişirken, 4 hastada (%0,8) masif rektal kanama meydana gelmiştir (Tablo 2).

Minor komplikasyon olarak; 1 hastada anal ağrı, 1 hastada olası anal ağrıya sekonder gelişen vazovagal semptomlar, 1 hastada üriner retansiyon ve 17 hastada işlemin 7. ile 10.



Şekil 4. Endoskopik olarak üç (3) kadran lastik band ligasyonunun görünümü

Tablo 2. Hastalara lastik band ligasyon uygulaması nedeniyle gelişen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	n (%)
Majör komplikasyonlar	
Masif alt gastrointestinal kanama	4 (%0,8)
Pelvik sepsis	0
Minör komplikasyonlar	20 (%4)
Anal ağrı	1
Minör rektal kanama	17
Vazovagal semptomlar	1
Üriner retansiyon	1

günleri arasında meydana gelen minör rektal kanama ile karşılaşılmıştır. Bir hastada meydana gelen anal ağrı non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı ile gerilerken, diğer hastada karşılaşılan anal ağrının çok şiddetli olması nedeniyle aynı gün tekrar muayeneye alınarak, yerleştirilen bandın dentat line'a çok yakın olduğu izlenmiştir. Aynı seansta band çıkarılarak dentat çizginin daha proksimaline tekrar band ligasyon işlemi uygulanmıştır.

Masif rektal kanama gelişen hastaların hepsinde hospitalizasyon ve operasyon gerekirken, hastaların birine 3 ünite, üç hastaya ise 4 ünite eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Majör komplikasyon olarak karşımıza çıkan masif rektal kanama gelişen hastaların hepsi erkekti. Masif kanama işlem sonrası geç dönemde 10-14 günler arasında gelişmişti. Masif rektal kanama gelişen hastalar acil servise dramatik rektal kanama tablosuyla başvurmuşlardı. Hastalarda hipovolemi klinik tablosu mevcuttu. Hastalar kliniğe kabul edilip, vital bulguları stabilize edilerek acil şartlarda ameliyata alınmıştır. İki hastaya genel, 2 hastaya spinal anestezi altında jack-knife pozisyonunda anal eksplorasyon yapıldı.

TARTIŞMA

Hemoroidal hastalık tedavisinde cerrahi ve cerrahi dışı; lazer ablasyon, RBL, infrared koagülasyon, skleroterapi gibi birçok yöntem tanımlanmıştır. RBL, konvansiyonel cerrahi ile karşılaştırıldığında daha düşük komplikasyon oranına sahip, hemoroidal hastalıkta yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir⁹⁻¹¹. Band ligasyonu cerrahi dışı girişim olarak kabul edilmekle beraber işlem sonrası görülen bazı komplikasyonlar tanımlanmıştır. Bu komplikasyonlar arasında ağrı, rektal kanama, vazovagal semptomlar, anal fissür, eksternal pakelerin trombozu, idrar retansiyonu (glob vezika) ve enfeksiyon (pelvik sepsis, Fournier gangreni gibi) gelişimi yer almaktadır¹².

Iyer ve ark.¹³ yaptıkları çalışmada, hemoroidal hastalık nedeniyle 2114 RBL uygulaması sonucunda komplikasyon oranları sırasıyla: %8,7 ağrı, %2,8 kanama, eksternal pake trombozu %1,5, pelvik sepsis %0,09 olarak verildi. Bat ve ark.¹⁴ yaptıkları çalışmada hastaneye yatış gerektirecek majör komplikasyon oranı %2,5 olarak buldu. El Nakeeb ve ark.¹⁵ grade 2 ve 3 hemoroidal hastalık nedeniyle opere edilen ve 2122 RBL uygulaması yapılan hastaları karşılaştırdıklarında hastalığın tedavisi açısından istatistiksel anlamlı fark görmediler. RBL sonrası komplikasyon oranları sırasıyla %4,1 ağrı, %4,1 minör kanama, %1,3 vazovagal semptom, %0,13 enfeksiyon, %0,13 perianal fistül, %0,4 perianal fissür gördüler. Rektal kanamanın prosedürün 7.-14. günleri arasında geliştiğini gözlemlediler. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da minor komplikasyon oranı %4 iken, hastaneye yatış gerektirecek majör komplikasyon oranı %0,8 olduğu görülmüştür.

Kanama RBL'ye bağlı gelişen önemli bir komplikasyondur. Kanamaların çoğu her ne kadar kendini sınırlayan, hastaneye

yatış ve transfüzyon gerektirmeyen düzeyde olsa da masif alt gastrointestinal kanama nadir ve hayatı tehdit edici boyutta olabilmektedir. Kanama oranları çeşitli yayınlarda %2-4 oranında olduğu belirtilmiştir¹³⁻¹⁵. Bizim çalışmamızda da kendini sınırlayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen minör rektal kanama oranı %3,5 olarak bulunmuştur. Kanama işlem sonrası geç dönemde, genellikle de 10.-14. günlerde olduğu izlenmiştir ki bu da bandın nekroz oluşturup düşmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir¹². Literatürde klopidoğrel, aspirin ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların RBL işlemi sonrası masif rektal kanama riskini arttırdığını göstermiştir^{16,17}.

Masif alt gastrointestinal kanama literatürde olgu sunumları dışında büyük serilerde de belirtilmiştir^{12,15-18}. Bu çalışmalarda belirtilen masif alt gastrointestinal kanamaların çoğu kullanılan aspirin, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve antikoagülan kullanımına bağlı olduğu vurgulansa da bizim serimizde kanama gelişen hastalarda herhangi bir ilaç kullanımı bulunmamaktaydı. Benzer şekilde RBL sonrası hastalarda gelişen kanamalar 7-14 gün arasında görülmüş olup masif rektal kanama tüm hastalarda 10. günden sonra izlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda, hemoroidal hastalıkta RBL sonrası gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yönetimi incelenmiştir. Hemoroidal hastalık tedavisinde uygulanan diğer yöntemlerle karşılaştırılma yapılmamıştır.

SONUÇ

Hemoroid RBL her ne kadar ekonomik, etkin ve güvenli bir yöntem olarak görülsede hayatı tehdit edici komplikasyonlarının olduğu akılda tutulmalıdır. Hastalara işlem sonrası 7-14 gün içerisinde kanama olabileceği, kanama takibi açısından hastaların özellikle bu dönemde kontrole gelmeleri önerilmelidir. Band ligasyon işlemi sırasında aşırı suctiondan kaçınılmalı, negatif basıncın 400-600 mmHg düzeyinde olmasına dikkat edilmelidir. Band ligasyon işleminden önce hastalara herhangi bir kanama bozuklukları olup olmadığı, aspirin, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç ve antikoagülan kullanımı dikkatle sorgulanmalıdır. Bizim serimizde gözlenmesi de literatürde kanama dışında diğer bir majör komplikasyon olan perianal enfeksiyon/pelvik sepsis açısından da hastanın takibi önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medica International Ankara Hastanesi'nden 14.07.2023 tarihinde 17 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.E., M.G. Dizayn: B.E., A.C.E., Veri Toplama veya İşleme: M.G., Yorumlama: B.E., M.G., Literatür Arama: A.C.E., M.G., Yazan: M.G., A.C.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. Osborn NK, King KH, Adeniji OA, Parikh SR, LeVine MS, David Q, et al. Hemorrhoid Treatment in the Outpatient Gastroenterology Practice Using the O'Regan Disposable Hemorrhoid Banding System is Safe and Effective. *J Med.* 2009;2:248-56.
2. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018;97:172-9.
3. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol.* 2019;32:264-72.
4. Thomson WH. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg.* 1975;62:542-52.
5. Blaisdell PC. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg.* 1958;96:401-4.
6. Barron J. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg.* 1963;105:563-70.
7. ASGE Technology Committee; Siddiqui UD, Barth BA, Banerjee S, Bhat YM, Chauhan SS, et al. Devices for the endoscopic treatment of hemorrhoids. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:8-14.
8. Longman RJ, Thomson WH. A prospective study of outcome from rubber band ligation of piles. *Colorectal Dis.* 2006;8:145-8.
9. Yu J, Zhong J, Peng T, Jin L, Shen L, Yang M. Modified rubber band ligation for treatment of grade II/III hemorrhoids: clinical efficacy and safety evaluation—a retrospective study. *BMC Surg.* 2022;20:22:238.
10. Jin L, Yang H, Qin K, Li Y, Cui C, Wu R, et al. Efficacy of modified rubber band ligation in the treatment of grade III internal hemorrhoids. *Ann Palliat Med.* 2021;10:1191-7.
11. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, Campbell KL, Steele RJ, Loudon MA. Systematic review of randomized trials comparing rubber band ligation with excisional haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 2005;92:1481-7.
12. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg.* 2016;27;8:614-20.
13. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH. Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1364-70.
14. Bat L, Melzer E, Koler M, Dreznick Z, Shemesh E. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:287-90.
15. El Nakeeb AM, Fikry AA, Omar WH, Fouda EM, El Metwally TA, Ghazy HE, et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. *World J Gastroenterol.* 2008;14;14:6525-30.
16. Odelowo OO, Mekasha G, Johnson MA. Massive life-threatening lower gastrointestinal hemorrhage following hemorrhoidal rubber band ligation. *J Natl Med Assoc.* 2002;94:1089-92.
17. Beattie GC, Rao MM, Campbell WJ. Secondary haemorrhage after rubber band ligation of haemorrhoids in patients taking clopidogrel—a cautionary note. *Ulster Med J.* 2004;73:139-41.
18. Bayer I, Myslovaty B, Picovsky BM. Rubber band ligation of hemorrhoids. Convenient and economic treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:50-2.



Nötrofil/Lenfosit*Trombosit Oranı Akut Apandisit Öngörebilir mi? Bir Analitik Çalışma

Can the Neutrophil/Lymphocyte*Platelet Ratio Predict Acute Appendicitis? An Analytical Study

Abuzer ÖZKAN¹, Serdar ÖZDEMİR², Hatice Şeyma AKÇA³, Muhammed Tahir AKÇA⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Karaman, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Birincil amacımız nötrofil/lenfosit*trombosit oranının (NLPR) akut apandisit öngörebilme yeteneğinin olup olmadığının belirlenmesidir. İkincil amacımız ise NLPR'nin komplike ve non-komplike akut apandisit ayırımında etkin olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak planlandı ve çalışmaya 01.04.2022-01.04.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 18 yaş üstü akut apandisit tanısı alan hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 492 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 242'si (49,18%) akut apandisit tanısı alan hastalardı. Akut apandisit tanısı konulan hastaların yaş ortancası 33 (25-46) yılı ve kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,078$). Nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve NLPR akut apandisit tanılı hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (eğrinin altındaki alan sırasıyla 0,96, 0,70, 0,94 idi).

Sonuç: NLR, PLR ve NLPR akut apandisit tanısını koymada prediktör olarak kullanılabilir, fakat çalışmamıza göre akut apandisit prognoz göstergesi olarak NLR, PLR ve NLPR kullanılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, NLR, PLR, NLPR

ABSTRACT

Aim: Our primary aim is to determine whether the neutrophil/lymphocyte*platelet ratio (NLPR) has the ability to predict acute appendicitis. Our secondary aim is to show whether the NLPR is effective in differentiating complicated and non-complicated acute appendicitis.

Materials and Methods: Our study was planned retrospectively, and patients over 18 years of age who were diagnosed with acute appendicitis and admitted to the Health Sciences University Turkey, Ümraniye Training and Research Hospital between 01.04.2022 and 01.04.2023, were included in the study.

Results: A total of 492 patients were included in our study, and 242 (49.18%) of them were diagnosed with acute appendicitis. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and NLPR were statistically significantly higher in patients with acute appendicitis compared to the control group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively) (the area under the curve was 0.96, 0.70, 0.94, respectively).

Conclusion: NLR, PLR and NLPR can be used as predictors for the diagnosis of acute appendicitis, but according to our study, NLR, PLR and NLPR should not be used as prognostic indicators of acute appendicitis.

Keywords: Acute appendicitis, NLR, PLR, NLPR

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abuzer ÖZKAN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 615 55 55 **E-posta:** ebuzerozkan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4284-0086

Geliş tarihi/Received: 27.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 23.12.2023



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Akut apandisit en sık görülen akut abdomen nedenidir. Perforasyon ile birlikte görülme oranı %20 iken; prevalansı yaklaşık %7'dir¹. Tanısı klinik ve radyolojik görüntülemeler ile konulur. Laboratuvar testleri de tanı koymada yardımcıdır². Yetişkinlerin yaklaşık yarısında belirgin semptomlar görülür. Periumblikal karın ağrısı, iştahsızlık, kusma ve ateş sık görülen semptomlarıdır³, C-reaktive protein (CRP) ve beyaz kan hücresi (WBC) tanı koymada sıklıkla tercih edilir ancak apandisit tanısında spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır⁴. Daha çok enflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilse de immün fonksiyon bozukluklarının enfeksiyona yatkınlığı artıracağı bilinmektedir⁵.

Nötrofiller, lenfositler ve koagülasyon kaskadında rol oynayan plateletler immün sistem fonksiyon bozukluklarında ve sistemik enflamasyonda önemli rol oynarlar⁶. Nötrofil lenfosit ratio (NLR) sistemik enflamasyonun kolay hesaplanabilen, düşük maliyetli bir göstergesi olarak kabul edildi^{7,8}. Lökositlerin, içeriği en çok olan hücresi nötrofillerdir ve nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar gibi diğer hücre fonksiyonlarını düzenlerler ve enflamasyonda etkilidirler. Platelet lenfosit oranı (PLR) da NLR gibi enfeksiyonların erken belirteci olarak çeşitli hastalıklarda kullanıldı⁹. Apandisit de immün sistem fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olan bir enflamatuvar hastalık olması sebebiyle NLR ve PLR çalışmalarına konu edildi^{2,10-13}. Enflamatuvar hastalıkların erken belirteci olarak kullanılan bir diğer parametre de nötrofil/lenfosit*trombosit oranı (NLPR) idi. NLPR, sepsis¹⁴, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)¹⁵ ve cerrahi sonrası prognoz belirteci olup olmaması ile ilgili literatürde tartışıldı¹⁶.

Tespit edebildiğimiz kadarı ile yetişkin akut apandisit hastalarında NLPR tanı ve prognoza etkisinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Birincil amacımız NLPR akut apandisiti öngörebilme yeteneğinin olup olmadığının belirlenmesidir. İkincil amacımız ise NLPR'nin komplike ve non-komplike akut apandisit ayırımında etkin olup olmadığını göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik

Bu çalışma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu izniyle gerçekleştirildi (tarih: 24/04/2023, karar no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/131).

Araştırma Tasarımı

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı ve çalışmaya 01.04.2022-01.04.2023 tarihleri arasında yılda bir milyonun

üzerinde hasta başvurusunun olduğu Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin acil servis kliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri bilgisayar tomografi ve muayene bulguları ile veya cerrahi olarak akut apandisit tanısı alan hastalar dahil edildi.

Araştırma Popülasyonu

Acil serviste hemogram parametreleri ölçülen ve kayıtlı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup travma öyküsü olan, 18 yaş altı olan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ise akut apandisit şüphesi olmayan hastalardan seçildi. Komplike ve non-komplike ayırımında gangrenöz apandisit, karın içi apse, perforasyon, plastron oluşumu ve jeneralize peritonit durumu göz önüne alındı. Komplike ve non-komplike ayırımının yapılamadığı hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Veri Toplama

Hastane bilgi sistemi kullanılarak hastaların demografik özellikleri, semptomları ve muayene bulguları kaydedildi. Yaş (yıl), cinsiyet, lokalize ağrı, bulantı, kusma, iştahsızlık, sağ alt kadranda hassasiyeti, sağ alt kadranda rebound, yüksek ateş, lökositoz, WBC sayısında sola kayma ve komplike apandisit durumu araştırmacılar tarafından hasta elektronik dosyasından kaydedildi. WBC sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri, ortalama korpusküler hacim (MCV), kırmızı hücre dağılım genişliği, trombosit sayımı, ortalama trombosit hacmi, NLPR laboratuvar verileri kullanılarak kaydedildi. Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, albümin, glikoz, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif protein düzeyleri kaydedildi. Acil servise başvuran hastaların muayene ve verileri kullanıldı. Hastalar hem akut apandisit ve kontrol grubu olarak hem de komplike ve komplike olmayan akut apandisit olarak sınıflandırıldı. Hematolojik değerler, akut apandisit tanısı konmuş hasta grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Daha sonra, komplike ve komplike olmayan akut apandisit tanısı konmuş hastalar arasında bir karşılaştırma yapıldı.

NLPR=Nötrofil sayısı ($10^9/L$) * 100: Lenfosit sayısı ($10^9/L$) * Trombosit sayısı ($10^9/L$).

İstatistiksel Analiz

Nicel değişkenler, medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) (IQR, 25.-75. persentil) değerleri olarak sunuldu ve çift gruplar arasında analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler, Fisher kesin testi ve ki-kare testi kullanılarak incelendi. Acil servise uygulanan istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (SPSS Inc., sürüm 20.0; Chicago, IL) kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman'ın

korelasyon analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 492 hasta dahil edildi ve hastalarımızın 242'si (%49,18) akut apandisit tanısı aldı. İki yüz elli (%50,82) hasta kontrol grubunu oluşturdu. Akut apandisit tanısı konmuş hastalarda en yaygın semptom sağ alt kadranda ağrı (%96) olarak belirlendi. En yaygın bulgu, %48 oranında lökosit artışıydı. Akut apandisit tanısı konmuş hastaların semptom ve bulgularının sıklığı ile laboratuvar testlerinin medyan (IQR) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Akut apandisit tanısı konmuş hastaların ortalama yaşı 33 (25-46) yıl idi ($p=0,078$); Benzer şekilde, akut apandisit tanısı konmuş hastaların %58,7'si erkekti ($p<0,001$). WBC, nötrofil ve hemoglobin değerleri akut apandisitli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). Akut apandisitli hastalarda lenfosit ve MCV değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$). NLR, PLR ve NLPR değerleri akut apandisitli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Kontrol grubu ile akut apandisit tanısı konmuş hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Akut apandisit tanısı konmuş 242 hastanın 70'i (%28,92) komplike akut apandisit olarak tanımlanmıştır. Komplike akut apandisitli hastaların %58,6'sı erkekti ($p=1,00$). WBC komplike akut apandisitli hastalarda yüksekti; nötrofil ve hemoglobin ise komplike olmayan akut

apandisitli hastalara göre daha düşüktü. Ancak, WBC, nötrofil ve hemoglobin değerlerinin komplike ve komplike olmayan akut apandisit tanısında istatistiksel farkı anlamlı değildi

Tablo 1. Akut apandisit tanısı alan hastaların semptomları ve hematolojik parametreler dışındaki laboratuvar bulguları

Parametreler (n, %) (medyan IQR)	N=242
Yerel ağrı (n, %)	26 (%11)
İştahsızlık (n, %)	21 (%8,7)
Kusma (n, %)	74 (%31)
Sağ alt kadranda hassasiyeti (n, %)	232 (%96)
Ribaund (n, %)	114 (%47)
Yüksek ateş (n, %)	3 (%1,2)
Lökosit artışı (n, %)	200 (%83)
Lökosit sol kayması (n, %)	117 (%48)
Komplike (n, %)	70 (%29)
ALT (IU/L)	20 (13-31)
Albumin (g/dL)	44,6 (41,0-47,2)
AST (IU/L)	21 (17-25)
Glukoz (mmol/L)	105 (93-122)
Kalsiyum (mg/dL)	9,13 (8,85-9,40)
BUN (mg/dL)	24 (20-30)
Kreatinin (mg/dL)	0,79 (0,66-0,89)
Potasyum (mEq/L)	4,30 (4,07-4,63)
Sodyum (mEq/L)	136,70 (135,00-137,20)
CRP (mg/mL)	40 (9-110)

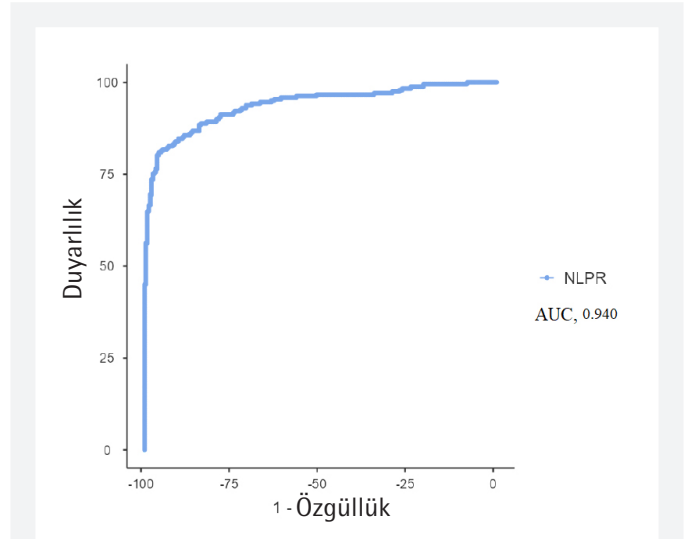
WBC: Beyaz kan hücresi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 2. Akut apandisit hastalarının ve kontrol grubunun hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

(n, %), (medyan IQR)	Kontrol	Akut apandisit	Toplam	p
Cinsiyet (n, %)				
Erkek	67 (%26,8)	142 (%58,7)	209 (%42,5)	<0,001
Kadın	183 (%73,2)	100 (%41,3)	283 (%57,5)	
Yaş medyan (IQR)	34,0 (30,0-42,0)	33,0 (25,0-46,0)	34,0 (28,0-43,0)	0,078
WBC ($10^3 \mu/L$)	7,0 (6,1-8,1)	14,8 (11,9-16,9)	9,4 (6,9-14,7)	<0,001
Nötrofil ($10^3 \mu/L$)	4,0 (3,4-4,9)	12,1 (9,5-14,1)	6,2 (3,9-11,9)	<0,001
Lenfosit ($10^3 \mu/L$)	2,2 (1,9-2,8)	1,8 (1,2-2,3)	2,0 (1,6-2,6)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,3 (12,2-14,5)	14,0 (12,4-15,1)	13,6 (12,3-14,9)	0,001
Hematokrit (%)	40,5 (37,8-43,6)	41,7 (37,8-45,1)	40,8 (37,8-44,2)	0,059
MCV (fl)	88,3 (84,8-92,1)	86,7 (83,9-90,0)	87,5 (84,4-90,9)	0,001
RDW (fl)	13,1 (12,7-13,8)	13,2 (12,8-13,8)	13,1 (12,7-13,8)	0,472
Platelet ($10^3 \mu/L$)	257,0 (223,0-297,0)	254,5 (215,2-311,5)	256,0 (218,0-302,0)	0,634
MPV (fl)	9,6 (9,0-10,3)	9,8 (8,9-10,5)	9,7 (8,9-10,5)	0,563
NLR	1,8 (1,4-2,2)	6,5 (4,5-10,2)	2,8 (1,8-6,4)	<0,001
PLR	112,6 (93,5-139,3)	150,9 (112,3-217,9)	125,7 (100,9-166,9)	<0,001
NLPR	0,7 (0,5-0,9)	2,7 (1,6-4,0)	1,1 (0,7-2,6)	<0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, MCV: Ortalama korpusküler hacim, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil/lenfosit*trombosit oranı, IQR: Çeyrekler arası aralık

(sırasıyla $p=0,902$, $p=0,952$, $p=0,836$). Lenfosit komplike akut apandisitli hastalarda daha yüksekti; MCV ise daha düşüktü. Lenfosit ve MCV değerleri komplike ve komplike olmayan akut apandisit tanısında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,427$, $p=0,337$). NLR, PLR ve NLPR değerleri komplike ve komplike olmayan akut apandisit ayırımında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,561$, $p=0,973$, $p=0,280$). Komplike ve komplike olmayan akut apandisitli hastaların hematolojik parametreleri ve NLPR değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Tablo 4, kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, %95 güven aralığı ve eğri altındaki alan (AUC) değerlerini sunmaktadır. NLR, PLR ve NLPR'nin akut apandisit tanısında kesme noktası değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ve AUC değerleri iyi düzeydeydi. Tanı testi performans analizi raporuna göre, NLR, PLR ve NLPR, 3,27 kesme değerinde 0,96 (0,919-0,95) AUC değeri ile akut apandisit tanısının istatistiksel olarak anlamlı belirleyicileriydi; 148 kesme değerinde 0,70 (0,63-0,72) AUC değeri ile PLR; 1,42 kesme değerinde 0,94 (0,83-0,95) AUC değeri ile NLPR olarak hesaplandı. NLPR'nin AUC'si Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. NLPR'nin AUC eğrisi

NLPR: Nötrofil/lenfosit*trombosit oranı, AUC: Eğri altındaki alan

Tablo 3. Komplike olmayan ve komplike akut apandisit hastalarının hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

	Komplike olmayan	Komplike	Toplam	p
Cinsiyet n (%)				0,999
Erkek	101 (58,7)	41 (58,6)	142 (58,7)	
Kadın	71 (41,3)	29 (41,4)	100 (41,3)	
Yaş medyan (IQR)	31 (24-41)	43 (29-56)	33 (25-46)	<0,001
WBC ($10^3 \mu/L$)	14,7 (11,9-16,9)	14,9 (11,8-16,7)	14,8 (11,9-16,9)	0,902
Nötrofil ($10^3 \mu/L$)	12,1 (9,3-14,2)	12,0 (9,6-14,0)	12,1 (9,5-14,1)	0,952
Lenfosit ($10^3 \mu/L$)	1,7 (1,2-2,3)	1,9 (1,2-2,5)	1,8 (1,2-2,3)	0,427
Hemoglobin (g/dL)	14,0 (12,4-15,1)	13,9 (12,5-15,1)	14,0 (12,4-15,1)	0,836
Hematokrit (%)	41,8 (37,9-45,0)	41,0 (37,7-45,1)	41,7 (37,8-45,1)	0,821
MCV (fl)	86,8 (84,1-90,0)	86,2 (83,5-89,7)	86,7 (83,9-90,0)	0,337
RDW (fl)	13,1 (12,7-13,8)	13,2 (12,8-14,0)	13,2 (12,8-13,8)	0,324
Platelet ($10^3 \mu/L$)	253,5 (214,8-304,2)	258,0 (221,8-331,5)	254,5 (215,2-311,5)	0,278
MPV (fl)	9,8 (8,9-10,5)	9,7 (8,8-10,5)	9,8 (8,9-10,5)	0,538
NLR	6,5 (4,6-10,5)	6,4 (4,1-9,8)	6,5 (4,5-10,2)	0,561
PLR	151,7 (113,7-213,9)	150,9 (107,5-236,7)	150,9 (112,3-217,9)	0,973
NLPR	2,7 (1,7-4,3)	2,4 (1,4-3,8)	2,7 (1,6-4,0)	0,280

WBC: Beyaz kan hücresi, MCV: Ortalama korpusküler hacim, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil/lenfosit*trombosit oranı, IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 4. Tanı tahmininde NLPR, NLR ve PLR için ROC analizi

	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesivite (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden indeksi	AUC	Metrik skoru
NLPR	1,42	%80,58	%96	%95,12	%83,62	0,77	0,94	1,77
NLR	3,27	%89,26	%95,60	%95,15	%90,19	0,85	0,96	1,85
PLR	148	%52,48	%81,20	%72,99	%63,84	0,34	0,7	1,34

PPV: Pozitif tahmini değer, NPV: Negatif tahmini değer, AUC: Eğri altındaki alan, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Platelet lenfosit oranı, NLPR: Nötrofil/lenfosit*trombosit oranı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, NLR, PLR ve NLPR akut apandisit tanısında etkili oldu. NLR, PLR ve NLPR komplike ve komplike olmayan akut apandisit ayırımında etkili olmadı. Akut apandisit tanısı için NLR, PLR ve NLPR'nin ROC analizinde, NLR'nin en yüksek AUC değerine sahip olduğu belirlendi. NLPR ise, 0,94 AUC değeri ile akut apandisit tanısında güçlü bir belirleyici olarak bulundu. Buna rağmen, prognostik bir belirteç olamayacağı sonucuna vardık. Belirleyebildiğimiz kadarıyla, 18 yaş üstü yetişkin hastalarda akut apandisit ile NLPR arasındaki ilişkiyi tanı ve prognoz açısından değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, akut apandisit ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur¹⁰⁻¹³. Akut apandisit tanısı konan hamile hastalarda yapılan bir çalışmada, lenfosit değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, benzer şekilde trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştu. NLR ve PLR ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti¹⁰. Bir meta-analizde, NLR'nin klinik seyir ve akut apandisit tanısında etkili olduğu bildirilmiştir¹¹. Pediatrik akut apandisit hastalarında yapılan bir çalışmada, NLR ve NLPR'nin hastalarda istatistiksel olarak yüksek bulunduğu ve bu oranların tanıda kullanılabileceği belirtilmiştir¹². Literatürde, farklı sonuçlar da elde edilmiştir^{2,13}. Komplike ve komplike olmayan akut apandisit olgularında NLR ve PLR'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışmamızın aksine, NLR ve PLR'nin komplike akut apandisit olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur². Ribeiro ve ark.'nın¹³ akut apandisitli 841 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, komplike akut apandisit olgularında lökosit değeri ve NLR, basit akut apandisit olgularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Uludağ ve ark.'nın¹⁷ 702 akut apandisit hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %10'unda perforasyon geliştiği bulunmuş ve NLR ve PLR'nin perforasyon gelişen hasta grubunda, non-perfore akut apandisit hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Akut apandisit dışında, sepsis¹⁴, COVID-19¹⁵, majör cerrahi sonrası böbrek hasarı¹⁶, pnömoni¹⁸, spondilartropati gibi enflamatuvar hastalıklar¹⁹, dekompanse kalp yetmezliği²⁰, kontrast nefropatisi²¹, küçük cerrahi ve hatta psikiyatrik hastalıklar²² ile hematolojik parametrelerin ilişkisi değerlendirildi. Yüz yetmiş üç sepsis tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, mortalitenin %38'e yakın olduğu bulunmuş ve 5. günde nötrofil ve trombosit değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada, 5. günde hesaplanan NLR ve NLPR'nin de mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur¹⁴. COVID-19 tanısı konmuş hastalarda hematolojik parametrelerin incelendiği bir çalışmada 500 hasta dahil

edilmiş ve nötrofil ve trombosit değerleri ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, ancak lenfosit, ciddi COVID-19 hastalarında hafif COVID-19 hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. NLR ve NLPR, ciddi COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti¹⁵. Majör karın cerrahisi sonrası akut böbrek hasarı gelişimi incelendiğinde, postoperatif nötrofil ve trombosit değerleri ile akut böbrek hasarı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLPR ile akut böbrek hasarı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur¹⁶. Yatan, ayakta tedavi edilen ve kontrol grubu olan pnömoni hastalarının incelendiği bir çalışmada, CRP, NLR ve PLR'nin yatan ve ayakta hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, yatan ve ayakta tedavi edilen hasta grupları arasında CRP, NLR ve PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır¹⁸. Spondilartropatiyi inceleyen bir çalışmada, NLR ve PLR'nin ciddi sakroiliitli hastalarda bağımsız belirleyiciler olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir¹⁹. Dekompense kalp yetmezliği olan hastalarda kalp ölümlerini değerlendiren bir çalışmada, NLR ve PLR'nin kalp ölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur²⁰. Kontrast nefropatisi ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, akut koroner sendromlu hastaların dahil edildiği Türkiye'de yapılan bir çalışmada, nötrofil lenfosit ve trombosit değerlerinin kontrast nefropatisi gelişimi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. NLR ve NLPR'nin de kontrast nefropatisi gelişimi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur²³. Septorinoplasti geçiren hastaların incelendiği prospektif bir çalışmada, yüksek postoperatif periorbital ekimoz skoru olan hastalarda lenfosit istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü; nötrofil ve trombosit değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yüksek periorbital ekimoz skoru ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PLR ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti²². Şizofreni tanısı konmuş hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, nötrofiller ve lenfositlerin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Trombosit ve NLR ile şizofrenik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PLR'nin erkek hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur²². Akut kolesistitli hastalarda hematolojik parametrelerin kısa vadeli mortaliteyi tahmin etme yeteneğini değerlendiren Türkiye'de yapılan bir çalışmada, sağ kalanlar ile hayatta kalanlar arasında NLR açısından önemli bir fark bulunmuş, ancak PLR açısından bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, değerlendirilen kombinasyonlu hematolojik parametreler arasında en yüksek AUC değeri 0,708 olan NLR olmuştur²⁴. Çalışmamızda, akut apandisit tanısında

yüksek NLR, PLR ve NLPR düzeylerinin, yüksek nötrofil ve düşük lenfosit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir; trombosit düzeyinin tanıda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Nötrofil, lenfosit ve trombosit düzeylerinin komplike ve komplike olmayan akut apandisit ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif olarak planlandığından, hastaların klinik seyri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Dahil edilen hastalar 18 yaşından büyük olmasına rağmen, genç hastalardan oluşmuşlardır ve komplike akut apandisit tanısı konmuş hasta sayısı azdır.

SONUÇ

NLR, PLR ve NLPR akut apandisit tanısı için belirleyici olarak kullanılabilir, ancak çalışmamıza göre, NLR, PLR ve NLPR akut apandisit için prognostik göstergeler olarak kullanılmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun izniyle gerçekleştirildi (tarih: 24/04/2023, karar no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/131).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama - Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazan: A.Ö., S.Ö., H.Ş.A., M.T.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

- Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:27.
- Akça MT, Akça HŞ, Özkan A, Özdemir S. Evaluation of the Ability of Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, Platelet (HALP) Score and Modified HALP Score to Predict Complicated Acute Appendicitis. *IJOHSON.* 2023;3:13-21.
- Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med.* 1991;20:45-50.
- Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:16-9.
- Sanders NL, Bollinger RR, Lee R, Thomas S, Parker W. Appendectomy and *Clostridium difficile* colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5607-14.
- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:S99-106.
- Abu Alfeilat M, Slotki I, Shavit L. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury (AKI). *Intern Emerg Med.* 2018;13:717-25.
- Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med.* 2014;32:1476-80.
- Akoglu EU, Özdemir S, Ak R, Oztürk TC. The discriminative power of inflammatory markers in patients with mild-to-moderate acute pancreatitis: mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, and neutrophilmonocyte product. *South Clin Ist Euras.* 2021;32:159-64.
- Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfalıoğlu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31:591-6.
- Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020;219:154-63.
- Gedik MS, Hakkoymaz H. The place of delta neutrophil index (immature granulocyte) and hematological markers in diagnosing pediatric acute appendicitis. *Annals of Medical Research.* 2023;30:399-403.
- Ribeiro AM, Romero I, Pereira CC, Soares F, Gonçalves Á, Costa S, et al. Inflammatory parameters as predictive factors for complicated appendicitis: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;74:103266.
- Shi Y, Yang C, Chen L, Cheng M, Xie W. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet ratio in in-hospital mortality in septic patients. *Heliyon.* 2022;8:e11498.
- Segalo S, Kiseljakovic E, Papic E, Joguncic A, Pasic A, Sahinagic M, et al. The Role of Hemogram-derived Ratios in COVID-19 Severity Stratification in a Primary Healthcare Facility. *Acta Inform Med.* 2023;31:41-7.
- Gameiro J, Fonseca JA, Dias JM, Milho J, Rosa R, Jorge S, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of postoperative acute kidney injury in major abdominal surgery. *BMC Nephrol.* 2018;19:320.
- Uludağ SS, Akıncı O, Güreş N, Tunç E, Erginöz E, Şanlı AN, et al. Effectiveness of pre-operative routine blood tests in predicting complicated acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28:1590-6.
- Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118:513-6.
- Sen R, Kim E, Napier RJ, Cheng E, Fernandez A, Manning ES, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Biomarkers in Axial Spondyloarthritis: Observational Studies From the Program to Understand the Longterm Outcomes in Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:232-41.
- Tamaki S, Nagai Y, Shutta R, Masuda D, Yamashita S, Seo M, et al. Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e026326.
- Avcı E, Akgün DE, Buğra O, Dolapoğlu A, Çelik A, Kırış T. Combined Value of Contrast-Induced Nephropathy and the CHA2DS2-VASc Score for Predicting Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome Who Were Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Kosuyolu Heart Journal.* 2018;21:211-6.
- Şagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G, Šimunović Filipčić I, Mikulić FL, Rogić D, et al. The Associations of Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, Monocyte-Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with

- Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules*. 2023;13:297.
23. Celik C. A comparison of on-admission blood cell count-derived parameters on the development of contrast-induced nephropathy in acute coronary syndromes. *Med-Science*. 2023;12:296.
24. Özdemir S, Altunok İ, Özkan A, Mehmet-Muzaffer İ, Abdullah A, Serkan-Emre E, et al. The role of the hematological inflammatory index and systemic immuno-inflammation index in acute cholecystitis. *Eur J Clin Exp Med*. 2022;20:330-5.



Anne Sütü Alım Süresi ve Kesilme Zamanını Etkileyen Faktörler

Factors Effecting the Duration of Breast Feeding and the Time of Weaning

● Burçin NALBANTOĞLU^{1,2}, ● Gözde YILDIRIM ÇELİK¹, ● Ayşin NALBANTOĞLU^{1,2}

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Anne sütü, bebekler için en ideal besindir. Anne sütü ile beslenmenin; anneye, bebeğe ve topluma çok sayıda yararı bulunmaktadır. Biz de bu çalışmamızda, 5 yaş ve altı çocuk sahibi olan annelerin çocuklarındaki anne sütü alım süresi ve kesilme zamanında etkili olan sosyodemografik faktörlerin belirlenmesini, anne sütü ile beslenme sürecinde yaşanacak sorunların önceden tespit edilmesini ve alınması gereken önlemlere katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız 5 yaş ve altı çocukların anneleri veya bakım verenleriyle anket uygulanan kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmamız araştırıcı tarafından yüz yüze anket yöntemi ile yapıldı. Ankette; çocuğun cinsiyeti, yaşı, doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu, ilk ne zaman emdiği, formül mama kullanıp kullanmadığı, kullandıysa nedeni, ilk ek gıdaya başlama zamanı, sadece ve toplam ne kadar anne sütü aldığı, kardeş sayısı, varsa kardeşin ne kadar süre anne sütü aldığı, hane halkının toplam geliri, annenin doğum öncesi emzirme eğitimi alma durumu, anne ve babanın sosyodemografik özellikleri, meslekleri, çalışma ve sağlık durumları ile annenin duygudurumu sorgulanmıştır.

Bulgular: Anne sütü alımı 1 yıl altı olan grupta sezaryen doğum oranı, anne sütü alımı 1 yıl üstü olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta annenin doğum öncesi emzirme eğitimi alma oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta ilk 1 saat içinde emzirme oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta, çocuğunun 2 yaşına kadar anne sütü alması gerektiğini düşünenlerin oranı; anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı olarak yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta anne eğitim durumu, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta anne çalışma oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti.

Sonuç: Anne sütü ile beslenme hayatın ilk iki yılında bir bebeğin sağlıklı gelişimi ve hastalıklardan korunması için çok önemlidir. Her bebeğin anne sütü ile beslenmek en doğal hakkıdır. Ülkemizde ve bölgemizde anne sütü alım zamanı ve kesilmesine yol açan faktörlerin belirlenmesi, bu konuda önlemler alınmasına ve anne sütü alım süresinin artırılmasına katkı sağlayacaktır. Mümkünse doğum öncesi başlanan emzirme eğitimi, annenin doğum sonrası desteklenmesi, çalışan anneler için emzirme için uygun olanakların sağlanması anne sütü alım süresini arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, alım süresi, emzirme

ABSTRACT

Aim: Breast milk is the ideal type of nutrition for infants. Breastfeeding has many benefits for the mother, baby and society. In this study, we aimed to determine the sociodemographic factors that affect the duration of breastfeeding and the time of weaning in the children of mothers who have children aged 5 and under, to detect the problems that will occur during the breastfeeding process in advance and to contribute to the precautions that need to be taken.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study in which a survey was conducted with mothers or caregivers of children aged 5 and under. Our study was conducted by the researcher using the face-to-face survey method. In the survey; the child's gender, age, type of birth, week of birth, birth weight, when he first breastfed, whether he used formula or not, if so, the reason, when he started the first complementary food, how much breast milk he received only and in total, the number of siblings, if any, for how long. Breastfeeding, household's total income, mother's prenatal breastfeeding education status, mother and father's sociodemographic characteristics, occupations, working and health status, and mother's emotional state were questioned.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 532 578 76 41 **E-posta:** bnalbantoglu@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5630-3399

Geliş tarihi/Received: 22.01.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 06.02.2024

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

©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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



Results: The cesarean delivery rate in the group with breastfeeding for less than 1 year was significantly ($p<0.05$) higher than the group with breastfeeding for more than 1 year. The rate of the mother receiving prenatal breastfeeding education in the group with breastfeeding for more than 1 year was significantly ($p<0.05$) higher than the group with breastfeeding for less than 1 year. The rate of breastfeeding within the first hour in the group with breast milk intake over 1 year was significantly higher than in the group with breast milk intake under 1 year ($p<0.05$). In the group whose breastfeeding is over 1 year, the proportion of those who think that their child should be breastfed until the age of 2 is; Breast milk intake was significantly higher than the group under 1 year. Maternal education level was significantly ($p<0.05$) higher in the group with breastfeeding for more than 1 year than in the group with breastfeeding for less than 1 year. The maternal employment rate in the group with breastfeeding for more than 1 year was significantly ($p<0.05$) higher than the group with breastfeeding for less than 1 year.

Conclusion: Breastfeeding is very important for a baby's healthy development and protection from diseases in the first two years of life. It is every baby's natural right to be fed with breast milk. Determining the timing of breastfeeding and the factors that lead to its cessation in our country and region will contribute to taking precautions in this regard and increasing the duration of breastfeeding. If possible, breastfeeding education starting before birth, supporting the mother after birth, and providing appropriate opportunities for breastfeeding for working mothers will increase the duration of breast milk intake.

Keywords: Human milk, breastfeeding, duration of time

GİRİŞ

Anne sütü, bebekler için en ideal besindir. Anne sütü ile beslenmenin; anneye, bebeğe ve topluma çok sayıda yararı bulunmaktadır. Özellikle ilk altı ay sadece anne sütü (SAS) ile beslenme bebeklerin fonksiyonel, nöromotor ve kognitif gelişimleri açısından oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Komitesi (ESPGHAN) tüm bebeklerin ilk 6 ay SAS ile beslenmesini, 6. aydan itibaren ise anne sütüne ek olarak besin değeri yüksek ek gıdalara başlanmasını ve en az 2 yaşına kadar anne sütü ile beslenmenin devam edilmesini önermektedir^{1,2}.

Anne sütü ile beslenmenin, bebek mortalite ve morbidite oranlarını azaltması, optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamasının yanı sıra anne ile çocuk arasında yakın bir bağ oluşmasını da sağlamaktadır. Bunlara ek olarak anne sütü, anneden geçen antikorlar aracılığı ile bebekleri hastalıklara karşı korumakta, beslenme yetersizliklerinin önüne geçmekte ve gıda kaynaklı enfeksiyonları önlemektedir³.

Anne sütü ile beslenmenin bebeğe olan yararlarının yanında anneye olan yararları da vardır. Emzirmek, süt birikmesi ile memede oluşabilecek komplikasyonları önler. Emziren kadınlarda doğum sonrası kanamalar, meme, yumurtalık ve rahim kanserleri, idrar yolu enfeksiyonları ve osteoporoz gibi hastalıkların gelişmesi emzirmeyen kadınlara göre daha az görülmektedir^{4,5}.

DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) anne sütü ile beslenmenin yaygınlaşması için yoğun çaba göstermektedir. Bu nedenle 1992 yılında uluslararası platformda "Bebek Dostu Hastane" uygulamasını başlatmış ve anne sütü ile beslenmenin artırılması için özellikle gelişmekte olan ülkelerde pratik uygulamalar oluşturmuştur. DSÖ'nün bu yaklaşımı; çoğu ülkedeki hastane uygulamalarında, anne sütü ile beslenme oranlarını arttırmak için gözle görünür değişikliklere neden olmuştur^{6,7}.

Biz de bu çalışmamızda, Tekirdağ ilinde ikamet eden 5 yaş ve altı çocuk sahibi olan annelerin çocuklarındaki anne sütü alım süresi ve kesilme zamanında etkili olan sosyodemografik faktörlerin belirlenmesini, anne sütü ile beslenme sürecinde yaşanacak sorunların önceden tespit edilmesini ve alınması gereken önlemlere katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi, Örneklemi, Yeri ve Zamanı

Araştırmamız 5 yaş ve altı çocukların anneleri veya bakım verenleriyle anket uygulanan kesitsel tipte bir çalışmadır. Bu çalışma Ekim 2021–Aralık 2021 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran 5 yaş ve altı 400 çocuk üzerinde yapıldı.

Veri Toplama Yöntemleri

Çalışmamız araştırmacı tarafından yüzyüze anket yöntemi ile yapıldı. Anketin doldurulması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Ankette; çocuğun cinsiyeti, yaşı, doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu, ilk ne zaman emdiği, formül mama kullanıp kullanmadığı, kullandıysa nedeni, ilk ek gıdaya başlama zamanı, sadece ve toplam ne kadar anne sütü aldığı, kardeş sayısı, varsa kardeşin ne kadar süre anne sütü aldığı, hane halkının toplam geliri, annenin doğum öncesi emzirme eğitimi alma durumu, anne ve babanın sosyodemografik özellikleri, meslekleri, çalışma ve sağlık durumları ile annenin duyu durumu sorgulanmıştır.

Ankette geçen hane halkının toplam geliri sorusunun cevapları kategorize edilirken TÜRK-İŞ Konfederasyonu'nun Mayıs 2021 verilerine dayanarak aylık sınırı olan 2850 TL ve altı en alt sınır, yoksulluk sınırı olan 9300 TL ve üstü ise en üst sınır olarak belirlenmiştir.

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. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences 28.0 programı kullanılmıştır.

Araştırma Etiği

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran çocukların başta aileleri olmak üzere, diğer bakım verenleri de bilgilendirilerek; çalışmaya katılmayı kabul eden, aileleri veya bakım verenleri tarafından Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalayan çocuklar çalışmaya alındı.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021.213.07.21 protokol numaralı onay kararı alındı (tarih: 27.07.2021).

BULGULAR

Çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne Ekim 2021-Aralık 2021 tarihleri

arasında başvuran 5 yaş ve altı çocuklar dahil edildi (Tablo 1, 2, 3).

Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta yaş ortalaması, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl altı olan grupta sezaryen doğum oranı, anne sütü alımı 1 yıl üstü olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta erken doğum, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta düşük doğum kilosu, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü.

Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında kardeş sayısı, kardeş emzirme süresi anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta annenin doğum öncesi emzirme eğitimi alma oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta ilk 1 saat içinde emzirme oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta, çocuğunun 2 yaşına kadar anne sütü alması gerektiğini düşünenlerin oranı; anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 1. Annenin emzirme eğitimi alma durumu, ilk emzirme zamanı, anne sütü kullanım süresi, ilk ek gıdaya başlama zamanı ve anne sütü alma süresi hakkındaki bilgi dağılımı

		Minimum-maksimum	Medyan	Ortalama $\pm$ SS	n	%
Anne doğum öncesi emzirme eğitimi aldı mı?	Evet				183	%45,8
	Hayır				217	%54,3
İlk ne zaman emzirdi?	Almamış				14	%3,5
	İlk 1 saat				256	%64
	1-4 saat				85	%21,3
	4 saatten sonra				55	%13,8
Anne sütü kullanım süresi	Almamış	0,0-36	17,0	15,0 $\pm$ 9,3	14	%3,5
	0-6 ay				80	%20
	6-12 ay				62	%14,5
	12-18 ay				74	%18,5
	18-24 ay				117	%29,3
	24-30 ay				45	%11,3
	30-36 ay				8	%2,0
İlk ek gıda ne zaman		0,0-16,0	6,0	5,8 $\pm$ 1,7		
Ek gıdaya başladı mı?	Başlamadı				19	%4,8
	Başladı				381	%95,3
Çocuk ne zamana kadar anne sütü almalıdır?	İlk 6 ay				27	%6,8
	1 yaşına kadar				50	%12,5
	2 yaşına kadar				323	%80,8

SS: Standart sapma

Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında anne yaşı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta anne eğitim durumu, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta anne çalışma oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta annenin doğumdan sonra işe başlama oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında annenin doğumdan sonra işe başlama zamanı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında annede sigara kullanma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta anne alkol kullanım oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta annede bilinen hastalık oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında annede doğum sonrası duygu durum bozukluğu oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Tablo 2. Annenin sosyodemografik özellikleri, kardeş sayısı ve kardeşleri emzirme süreleri dağılımı

		Minimum-maksimum	Medyan	Ortalama $\pm$ SS	n	%
Anne yaşı		3,0-46,0	31,0	31,7 $\pm$ 5,3		
Anne eğitim durumu	İlkokul				38	%9,5
	Ortaokul				46	%11,5
	Lise				79	%19,8
	Üniversite				215	%53,8
	Yüksek lisans				22	%5,5
Anne çalışıyor mu?	Evet				206	%51,5
	Hayır				194	%48,5
Anne çalışıyorsa mesleği?	Öğretmen				57	%27,7
	Özel sektör çalışanı				31	%15
	Devlet memuru				30	%14,6
	Hemşire				16	%7,8
	Doktor				13	%6,3
	Mühendis				12	%5,8
	İşçi				8	%3,9
	Sağlık memuru				7	%3,4
	Güvenlik				6	%2,9
	Serbest meslek				5	%2,4
	Acil tıp teknisyeni				5	%2,4
	Esnaf				4	%1,9
	Akademisyen				3	%1,5
	Avukat				2	%1
	Diş hekimi				2	%1
	Bankacı				2	%1
	Fizyoterapist				2	%1
	Polis				1	%0,5
Anne doğumdan sonra işe başladı mı?	Çalışmıyor				194	%48,5
	Başlamadı				19	%4,8
	Başladı				187	%46,8
Anne doğumdan sonra ne zaman işe başladı?		1,0-120,0	7,0	11,6 $\pm$ 14,4		
Kardeşleri ne kadar süre emzirdi?		0,0-40,0	1,0	8,3 $\pm$ 10,5		
Kardeş sayısı	1				189	%47,3
	2				176	%44
	3				26	%6,3
	4				7	%1,8
	5				2	%0,5

SS: Standart sapma

Tablo 3. Çocuğun formül mama alma durumu, nedeni ve toplam anne sütü alma sürelerinin dağılımı

		n	%
Formül mama aldı mı?	Evet	199	%49,8
	Hayır	201	%50,2
Formül mama aldıysa ilk ne zaman başladı?	İlk 1 hafta	83	%41,7
	1. ay	11	%5,5
	2. ay	37	%18,6
	3. ay	18	%9
	4. ay	15	%7,5
	5. ay	8	%4
	6. ay	14	%7
	7. ay	5	%2,5
	8. ay	4	%2
	9. ay	2	%1
	12. ay	2	%1
Formül mama neden başladı?	Anne sütü yetersiz olduğu için	147	%73,9
	Doktor önerdiği için	30	%15,1
	Anne bebeğin doymadığını düşündüğü için	22	%11,1
Formül mamayı kim önerdi?	Doktor	152	%76,4
	Hemşire	7	%3,5
	Akraba	2	1
	Kendisi	38	19,1
Anne sütü alımı	1 yıl altı	156	39
	1 yıl üstü	244	61

Tablo 4. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplarda annenin emzirme eğitimi alma durumu, ilk emzirme zamanı ve anne sütü alma süresi hakkındaki bilgi dağılımı

		Anne sütü alımı				p
		1 yıl altı		1 yıl üstü		
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
		n	%	n	%	
Anne doğum öncesi emzirme eğitimi aldı mı?	Evet	58	%37,2	125	%51,2	0.006 x²
	Hayır	98	%62,8	119	%48,8	
İlk ne zaman emzirdi?	İlk 1 saat	76	%48,7	170	%69,7	0.000 x²
	1-4 saat	34	%21,8	51	%20,9	
	4 saatten sonra	32	%20,5	23	%9,4	
Çocuk ne zamana kadar anne sütü aldı?	İlk 6 ay	24	%15,4	3	%1,2	0.000 x²
	1 yaşına kadar	38	%24,4	13	%5,3	
	2 yaşına kadar	94	%60,3	228	%93,4	

x²: Ki-kare test, SS: Standart sapma

Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında baba yaşı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta baba eğitim durumu, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında baba çalışma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta baba sigara kullanım oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü.

Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında babanın alkol kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında babada bilinen hastalık oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta hane halkının toplam geliri, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 5. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplarda annenin yaşı, eğitim düzeyi, çalışma ve sağlık durumu ile doğum sonrası duygu durumu dağılımı

		Anne sütü alımı				p
		1 yıl altı		1 yıl üstü		
		n	%	n	%	
Annenin eğitim durumu	İlkokul	22	%14,1	16	%6,6	0.000 x²
	Ortaokul	28	%17,9	18	%7,4	
	Lise	34	%21,8	45	%18,4	
	Üniversite	64	%41	151	%61,9	
	Yüksek lisans	8	%5,1	14	%5,7	
Anne çalışıyor mu?	Evet	62	%39,7	144	%59	0.000 x²
	Hayır	94	%60,3	100	%41	
Anne doğumdan sonra işe başladı mı?	Çalışmıyor	94	%60,3	100	%41	0.000 x²
	Başlamadı	13	%8,3	6	%2,5	
	Başladı	49	%31,4	138	%56,6	
Anne sigara kullanıyor mu?	Evet	34	%21,8	42	%17,2	0.255 x ²
	Hayır	122	%78,2	202	%82,8	
Anne alkol kullanıyor mu?	Evet	0	%0	12	%4,9	0.005 x²
	Hayır	156	%100	232	%95,1	
Annenin bilinen hastalığı var mı?	Evet	27	%17,3	25	%10,2	0.041 x²
	Hayır	129	%82,7	219	%89,8	
Anne doğum sonrası duygu durum bozukluğu	Evet	32	%20,5	54	%22,1	0.701 x ²
	Hayır	124	%79,5	190	%77,9	
χ ² : Ki-kare test						

x²: Ki-kare test

Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta formül mama alma oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Anne sütü alımı 1 yıl üstü olan grupta formül mamaya 3. ay ve sonrasında başlama oranı, anne sütü alımı 1 yıl altı olan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında formül mamaya başlama nedeni anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Anne sütü alımı 1 yıl altı ve üstü olan gruplar arasında formül mamayı öneren kişi anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

İlk 4 ay mama alan ve almayan gruplar arasında annenin doğum öncesi emzirme eğitimi alma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. İlk 4 ay mama alan grupta SAS alma süresi, ilk 4 ay mama almayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. İlk 4 ay mama alan grupta ilk bir saat içinde emzirme oranı, ilk 4 ay mama almayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. İlk 4 ay mama alan grupta anne sütü kullanma süresi 1 yıl ve altı olanların oranı (%57,9), ilk 4 ay mama almayan grupta 1 yıl ve altı anne sütü kullananların oranından (%25,8) anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. İlk 4 ay mama alan grupta çocuğunun 2 yaşına kadar anne sütü alması gerektiğini düşünenlerin oranı; ilk 4 ay mama almayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük bulundu.

TARTIŞMA

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 5 yaş ve altı çocukları olan ebeveynlere yapılan kesitsel tipteki bu çalışmada, anne sütü alım süresi ve kesilme zamanını etkileyen sosyodemografik veriler, bu süreçte yaşanan problemler ve çözüm yolları araştırılmıştır.

Toplam doğurganlık hızı, bir kadının doğurgan olduğu dönemde 15-49 yaş grubunda doğurabileceği ortalama çocuk sayısı anlamına gelmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu 2020 verilerine göre toplam doğurganlık hızı 1,76'dır⁸. Bizim çalışmamızda da ailelerin %47,3'ü tek çocuk, %44 iki çocuk, %6,5 üç çocuk %2,2 üçten fazla çocuk sahibi olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda doğum şekli sorgulanmış ve %63,8 sezaryen ile doğum saptanmış olup 2019 yılı Türkiye verilerine göre sezaryen ile doğum oranı %57'dir⁸. Ülkemizde sezaryen ile doğum oranları gittikçe artmakta olup çalışmamızın verileri de Türkiye ortalamasına yakın bulunmuştur. Sezaryen ile doğum yapmanın anne sütü ile beslenmeyi etkilediği düşünüldüğünde bu oranların yüksekliği dikkat çekicidir. Hobbs ve ark.⁹ 2016 yılında yaptıkları çalışmada planlı sezaryen ile doğum ve normal spontan vajinal yolla doğum karşılaştırıldığında; sezaryen ile doğum yapan kadınların doğum sonrası 12 haftadan önce emzirmeyi bırakma oranlarının daha yüksek olduğunu ve

sezaryen ile doğumun emzirmeye başlangıç zamanı ile toplam emzirme süresini olumsuz etkilediğini belirtti. Biz de yaptığımız çalışmamızda sezaryen ile doğumun SAS alma ve toplam anne sütü alma sürelerini olumsuz etkilediğini bulduk. Ancak Pérez-Escamilla ve ark.¹⁰ yaptıkları çalışmada sezaryen ile doğumun; eğer anneler doğumdan itibaren emzirmeye başlar ve doğum sonrası en az 4 hafta emzirmeyi sürdürürlerse toplam emzirme süresine etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Aynı şekilde Watt ve ark.¹¹ tarafından yapılan çalışmada da doğum sonrası 6 haftaya kadar emzirmeyi sürdüren, sezaryen veya normal spontan vajinal yolla doğum yapan annelerin; toplam emzirme süreleri arasında bir fark bulunmamıştır.

Emzirmeye başlamada yaşanan gecikmeler, bebeğin emme yeteneğinin ve duyarlılığının azalmasına aynı zamanda süt miktarının azalarak yetersiz kalmasına neden olabilir¹²⁻²⁰. Raghavan ve ark.'nın²¹ yaptığı çalışmada, sezaryen ile doğum ve erkek cinsiyetin emzirmeye erken başlamada en büyük risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda doğumdan sonra ilk 1 saat içinde emzirilen bebeklerin, ilk 6 ay SAS alma sürelerinin ve toplam anne sütü alma sürelerinin, ilk 1 saat içinde emzirilmeyen bebeklere göre daha fazla olduğunu saptadık. Bu sonuçlar, doğumdan sonraki ilk 1 saat içinde emzirmeyi başlatmaya teşvik eden ve bebeklerin anneleri ile 24 saat birlikte kalmasını öneren DSÖ'nün başarılı emzirme için 10 adımı ile tutarlıdır²²⁻²⁴.

İlk çocukta emzirmeyi başlatma ve sürdürmede yaşanan güçlükler, sonraki doğumlarda da aynı sorunların yaşanmasına neden olmaktadır^{25,26}. Biz de yaptığımız çalışmamızda ilk çocuğunu emziren annelerin diğer doğumlarında çocuklarını ilk 6 ay SAS ile besleme oranlarının daha yüksek olduğu ancak bu durumun toplam anne sütü alma süresine etki etmediğini saptadık.

Preterm bebekler; düzensiz emme becerisi, düşük doğum ağırlığı ve düşük uyanıklık seviyeleri başta olmak üzere çok sayıda soruna sahiptir. Bunlar da emzirmeye başlama ve sürdürmeyi olumsuz yönde etkilemektedir^{27,28}. Bizim çalışmamızda da erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ilk 6 ay SAS alma süresini ve toplam anne sütü alma süresini olumsuz etkilemektedir.

Scime ve ark.²⁹ yaptıkları çalışmada kronik bir hastalığı olan ve olmayan anneler arasında çocuğunu ilk 6 ay SAS ile besleme oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını ancak annenin kronik bir hastalığının olmasının toplam anne sütü verme süresini olumsuz yönde etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da annenin bilinen kronik bir hastalığının olması ilk 6 ay anne sütü verme sürelerini etkilememekte ancak toplam anne sütü verme süresini kısaltmaktadır.

Cohen ve ark.³⁰ yaptıkları meta analizde yüksek eğitim düzeyinin hem emzirmeye başlama hem de devam ettirmede olumlu etkisi olduğunu saptamıştır. Eğitim düzeyi daha yüksek

olan ve çalışan annelerin, ev veya çalışma ortamları üzerinde daha fazla kontrole sahip olabilecekleri ve bunun da emzirme süresine olumlu etki yaptığı düşünülmektedir³¹. Laksono ve ark.³² 2021 yılında 5 yaş ve altı 53.528 çocuğun verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada ise anne eğitim düzeyi arttıkça çocukların SAS alma süresinin de arttığını ancak SAS alma süresinin anne çalışma durumu ile ters ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Biz ise yaptığımız çalışmada anne eğitim düzeyinin yüksek olması ve annenin çalışıyor olmasının çocukların ilk 6 ay SAS ve toplam anne sütü alma sürelerine olumlu etkiye sahip olduğu sonucuna ulaştık.

Mathew ve ark.'nın³³ 2021 yılında yayınlanan 4 yaş ve altı çocukları dahil ederek yaptıkları çalışmada; hane halkı gelirinin yüksek olduğu ailelerde çocuklarını anne sütü ile besleme oranlarının daha yüksek olduğunu, aynı zamanda bu durumun anne yaşıyla ters bir ilişki içerisinde olduğunu bulmuşlardır. Yine yapılan başka bir çalışmada da düşük hane halkı geliri ve düşük anne yaşı gibi sosyodemografik özelliklerin, emzirmeye başlama ve devam ettirme olasılığını azaltmasıyla ilişkiliydi³⁴. Bizim çalışmamızda ise hane halkı toplam gelirinin yüksek olması ilk 6 ay SAS ve toplam anne sütü alma sürelerine olumlu etki yapmakta iken anne yaşı ve bebeğin cinsiyetinin ise bu sürelerle arasında bir ilişkisi saptanamamıştır. Hacıan-Tilaki'nin³⁵ çalışmasında da eğitim düzeyi yüksek olan annelerin çocuklarını daha uzun süre anne sütü ile besledikleri, anne yaşı ve bebeklerin cinsiyetinin ise anne sütü alma süresine etki etmediği belirtilmiştir.

Doğum öncesi emzirme eğitimi alan annelerin, emzirmeye başlama ve devam etme olasılığı, bu eğitimi almayan annelere göre daha fazladır³⁶⁻⁴⁰. Bizim yaptığımız çalışmada ise doğum öncesi emzirme eğitimi alan ve almayan anneler arasında; bebeklerini SAS ile besleme oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamış olup, doğum öncesi emzirme eğitimi alan annelerin çocuklarını daha uzun süre anne sütü ile besledikleri sonucuna ulaştık.

Yapılan birçok çalışmada emziren annelerin sigara kullanmasının emzirme sürelerini kısalttığı ilişkili bulunmuştur⁴¹⁻⁴⁵. Bizim çalışmamızda ise sigara içen ve içmeyen annelerin bebeklerini SAS ile besleme ve toplam anne sütü verme süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç bize annelerin anketteki daha kişisel olan sorulara cevap verirken çekinmiş olabileceklerini düşündürdü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız anket yöntemi ile yapıldığı için bireysel beyanlar ile sınırlıdır. Anketin tek anketör tarafından ve yüz yüze yapılması, soruların her katılımcıya aynı şekilde sorulmasına ve cevapların daha net olmasına yardımcı olmuştur ancak katılımcıların anketteki bütün soruları aynı şekilde algılayabilmeleri her zaman mümkün olmamıştır. Özellikle ankette sorgulanan

doğum öncesi emzirme eğitimi aldınız mı sorusu yanlış anlaşıldığı için yüksek oranda (%45,8) evet cevabı alınmıştır. Aynı zamanda anket yapılırken bazen annenin yakınları veya başka insanların yakın çevrede bulunması annelerin, her zaman en net ve en doğru cevabı vermesini engellemiş olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021.213.07.21 protokol numaralı onay kararı alındı (tarih: 27.07.2021).

Hasta Onayı: Anket uygulanan kesitsel tipte bir çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.N., Dizayn: B.N., G.Y.Ç., Veri Toplama veya İşleme: B.N., G.Y.Ç., A.N., Analiz veya Yorumlama: B.N., A.N., Literatür Arama: B.N., G.Y.Ç., Yazan: B.N., G.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

- Gong Y, Ji C, Zheng X, Shan J, Hou R. Correlation of 4-month infant feeding modes with their growth and iron status in Beijing. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121:392-8.
- Spyrides MHC, Struchiner CJ, Barbosa MTS, Kac G. Effect of predominant breastfeeding duration on infant growth: a prospective study using nonlinear mixed effect models. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:237-43.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. 2014:46-52.
- Coutsoudis A, Bentley J. Infant feeding. *Public Health Nutrition*. UK: Blackwell Science. 2004;4:264-82.
- Nalbantoglu A, Nalbantoglu B, Gökçay G. Covid-19 enfeksiyonu seyrinde annelerin emzirme ve anne sütü hakkında bilgi ve tutumları. *Namık Kemal Med J*. 2020;8:314-20.
- Rowe-Murray HJ, Fisher JR. Baby friendly hospital practice: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth*. 2002;29:124-31.
- Orun E, Yalcin SS, Madendag Y, Ustunyurt-Eras Z, Kutluk S, Yurdakok K. Factors associated with breastfeeding initiation time in a Baby-Friendly Hospital. *Turk J Pediatr*. 2010;52:10-6.
- Türkiye İstatistik Kurumu toplam doğurganlık hızı verileri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2021-> erişim tarihi: 20 Ocak 2022.
- Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;26:16:90.
- Pérez-Escamilla R, Maulén-Radovan I, Dewey KG. The association between cesarean delivery and breast-feeding outcomes among Mexican women. *Am J Public Health*. 1996;86:832-6.
- Watt S, Kılıç W, Sheehan D, Foster G, Thabane L, Krueger P, et al. Ontario Anne ve Bebek Çalışması (TOMIS) III'ten doğum yönteminin emzirmeye başlamaya etkisi. *J Obstetrik Jinekoloji Yenidoğan Hemşireliği*. 2012;41:728-37.
- Rowe-Murray HJ, Fisher JR. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth*. 2002;29:124-31.
- Patel RR, Liebling RE, Murphy DJ. Effect of operative delivery in the second stage of labor on breastfeeding success. *Birth*. 2003;30:255-60.
- Regan J, Thompson A, DeFranco E. The influence of mode of delivery on breastfeeding initiation in women with a prior cesarean delivery: a population-based study. *Breastfeed Med*. 2013;8:181-6.
- Watt S, Sword W, Sheehan D, Foster G, Thabane L, Krueger P, et al. The effect of delivery method on breastfeeding initiation from the The Ontario Mother and Infant Study (TOMIS) III. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41:728-37.
- Zanardo V, Pigozzo A, Wainer G, Marchesoni D, Gasparoni A, Di Fabio S, et al. Early lactation failure and formula adoption after elective caesarean delivery: cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F37-41.
- Pérez-Ríos N, Ramos-Valencia G, Ortiz AP. Cesarean delivery as a barrier for breastfeeding initiation: the Puerto Rican experience. *J Hum Lact*. 2008;24:293-302.
- MacMullen NJ, Dulski LA. Factors related to sucking ability in healthy newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2000;29:390-6.
- Ahluwalia IB, Li R, Morrow B. Breastfeeding practices: does method of delivery matter? *Matern Child Health J*. 2012;16:231-7.
- Chalmers B, Kaczorowski J, Darling E, Heaman M, Fell DB, O'Brien B, et al. Cesarean and vaginal birth in canadian women: a comparison of experiences. *Birth*. 2010;37:44-9.
- Raghavan V, Bharti B, Kumar P, Mukhopadhyay K, Dhaliwal L. First hour initiation of breastfeeding and exclusive breastfeeding at six weeks: prevalence and predictors in a tertiary care setting. *Indian J Pediatr*. 2014;81:743-50.
- Wambach K, Campbell SH, Gill SL, Dodgson JE, Abiona TC, Heinig MJ. Clinical lactation practice: 20 years of evidence. *J Hum Lact*. 2005;21:245-58.
- DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein S. Maternity care practices: implications for breastfeeding. *Birth*. 2001;28:94-100.
- World Health Organization. Baby-friendly hospital initiative: revised, updated and expanded for integrated care. (2009).
- Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;26:16:90.
- Sutherland T, Pierce CB, Blomquist JL, Handa VL. Breastfeeding practices among first-time mothers and across multiple pregnancies. *Matern Child Health J*. 2012;16:1665-71.
- Wambach K, Domian EW, Page-Goertz S, Wurtz H, Hoffman K. Exclusive Breastfeeding Experiences among Mexican American Women. *J Hum Lact*. 2016;32:103-11.
- Radtke JV. Geç preterm bebekler arasında emzirme ile ilişkili morbidite paradoksu. *J Obstetrik Jinekoloji Yenidoğan Hemşireliği*. 2011;40:9-24.
- Scime NV, Patten SB, Tough SC, Chaput KH. Maternal chronic disease and breastfeeding outcomes: a Canadian population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35:1148-55.
- Cohen SS, Alexander DD, Krebs NF, Young BE, Cabana MD, Erdmann P, et al. Factors Associated with Breastfeeding Initiation and Continuation: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018;203:190-6.
- Hyde JS, Essex MJ, Clark R, Klein MH. Maternity leave, women's employment, and marital incompatibility. *J Fam Psychol*. 2001;15:476-91.
- Laksono AD, Wulandari RD, Ibad M, Kusriani I. The effects of mother's education on achieving exclusive breastfeeding in Indonesia. *BMC Public Health*. 2021;21:14.
- Mathew AC, Benny JK, Philip DM, Dhanya C, Joy M, Sandhiya V, et al. Socio-Demographic and Clinical Correlates of Exclusive Breastfeeding practices up to Six Months of Age. *Nepal J Epidemiol*. 2019;9:772-80.

34. Taveras EM, Capra AM, Braveman PA, Jensvold NG, Escobar GJ, Lieu TA. Clinician support and psychosocial risk factors associated with breastfeeding discontinuation. *Pediatrics*. 2003;112:108-15.
35. Hacıan-Tilaki KO. İran'ın kuzeyindeki emzirme düzeni ile ilişkili faktörler. *Ann Hum Biol*. 2005;32:702-13.
36. Kong SK, Lee DT. Factors influencing decision to breastfeed. *J Adv Nurs*. 2004;46:369-79.
37. Britton C, McCormick FM, Renfrew MJ, Wade A, King SE. Support for breastfeeding mothers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24:CD001141.
38. Su LL, Chong YS, Chan YH, Chan YS, Fok D, Tun KT, et al. Antenatal education and postnatal support strategies for improving rates of exclusive breast feeding: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:596.
39. Brown A, Raynor P, Lee, M. Healthcare professionals' and mothers' perceptions of factors that influence decisions to breastfeed or formula feed infants: a comparative study. *J Adv Nurs*. 2011;67:1993-2003.
40. Clements MS, Mitchell EA, Wright SP, Esmail A, Jones DR, Ford RP. Influences on breastfeeding in southeast England. *Acta Paediatr*. 1997;86:51-6.
41. Scott JA, Binns CW. Factors associated with the initiation and duration of breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeed Rev*. 1999;7:5-16.
42. Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 2001;91:304-7.
43. Knudsen A, Pedersen H, Klebe JG. Impact of smoking on the duration of breastfeeding in mothers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 2001;90:926-30.
44. Letson, GW, Rosenberg KD, Wu L. Association between smoking during pregnancy and breastfeeding at about 2 weeks of age. *J Hum Lact*. 2002;18:368-72.
45. Hopkinson JM, Schanler RJ, Fraley JK, Garza C. Milk production by mothers of premature infants: influence of cigarette smoking. *Pediatrics*. 1992;90:934-8.



VASER® Destekli Liposuctionda Postoperatif Komplikasyonların Değerlendirilmesi: 1.486 Olgunun Retrospektif Çalışması

Evaluation of Postoperative Complications in VASER®-assisted Liposuction: A Retrospective Study of 1,486 Cases

İD Hüseyin KANDULU

Hüseyin Kandulu Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Liposuction, giderek artan sıklıkla gerçekleştirilen bir plastik cerrahi işlemidir. Ancak, bu alandaki güncel gelişmelere rağmen komplikasyonlar hala önemli bir endişe kaynağıdır. Ultrason destekli teknikler gibi modifikasyonlar güvenliğini ve etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, rezonansta ses enerjisinin titreşim amplifikasyonu (VASER®) destekli liposuction (VAL) prosedürü uygulanan hastalarda postoperatif komplikasyonları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 1.486 VAL olgusu retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi prosedürler, postoperatif bakım ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: 1.486 hastanın 45'inde (%3,02) hassasiyet kaybı, doku sertliği, seroma, hiperpigmentasyon ve uzun süreli ödem gibi minör komplikasyonlar görüldü. Majör bir komplikasyon veya ölüm gözlenmedi. Aspire edilen yağ hacmi ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: VAL nispeten düşük komplikasyon oranıyla güvenli ve etkin bir yöntem olma özelliği göstermektedir. Serimizde, duyu kaybı ve doku sertliği en sık görülen komplikasyonlardı. Hiperpigmentasyon geçiciydi ve ameliyat sonrası bakımla çözüldü. VAL işlemlerinde komplikasyonları en aza indirmek için hasta seçimine, titiz teknik uygulamasına, sıvı yönetimine ve ameliyat sonrası bakıma dikkat edilmesi çok önemlidir. Ultrason destekli liposuctionun hasta sonuçları üzerindeki spesifik etkilerini araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Liposuction, rezonansta ses enerjisinin titreşiminin yükseltilmesi (VASER®), komplikasyonlar, hasta güvenliği

ABSTRACT

Aim: Liposuction is a popular plastic surgery procedure with a growing number of cases. Despite advancements, complications remain a significant concern. Modifications like ultrasound-assisted techniques aim to improve safety and efficacy. The aim of this study was to assess the postoperative complications in patients who underwent a vibration amplification of sound energy at resonance (VASER®)-assisted liposuction (VAL) procedure.

Materials and Methods: A retrospective study of 1,486 VAL cases was conducted. Patient demographics, surgical procedures, postoperative care, and complications were recorded.

Results: Of 1,486 patients, 45 (3.02%) experienced minor complications including loss of sensitivity, tissue stiffness, seroma, hyperpigmentation, and prolonged edema. No major complications or fatalities were observed. There was no significant correlation between fat aspirate volume and complications.

Conclusion: VAL demonstrates safety and effectiveness, with a relatively low complication rate. Sensory loss and tissue stiffness were the most common complications. Hyperpigmentation was transient and resolved with postoperative care. Attention to patient selection, meticulous technique application, fluid management, and postoperative care is crucial to minimize complications in VAL procedures. Further studies are required to explore the specific impacts of ultrasound-assisted liposuction on patient outcomes.

Keywords: Liposuction, vibration amplification of sound energy at resonance (VASER®), complications, patient safety

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin KANDULU, Hüseyin Kandulu Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 506 503 06 80 **E-posta:** info@kandulu.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8011-8839

Geliş tarihi/Received: 04.01.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.02.2024



GİRİŞ

2021 yılı itibarıyla liposuction, hem kadın hem de erkeklerde en yaygın plastik cerrahi işlemi olarak öne çıkmakta ve popüleritesi giderek artmaktadır. Liposuction işleminin gösterdiği %25'lik artış yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık iki milyon olguyla karşılık gelmektedir¹. Ayrıca raporda, liposuctionın 59.696 olguyla (tüm olguların %12,9'u) ikinci en yaygın plastik cerrahi prosedürü olduğu belirtilmektedir.

Liposuction kısaca yağ dokusunun çeşitli kanüller kullanılarak emme yardımıyla alınması olarak tanımlanır ve işlem genel veya lokal anestezi altında yapılabilir. Liposuction sırasında çıkarılan yağ dokusunun miktarı, birkaç yüz mililitreden birkaç litreye kadar önemli ölçüde değişebilmektedir.

Ancak cerrahın uzmanlığı ve kullanılan teknik ne olursa olsun, uygunsuz hasta seçimi, perioperatif ve postoperatif bakımdaki aksaklıklar ve önceden tahmin edilemeyen birçok nedenden dolayı işlem önemli komplikasyonlara neden olmaktadır².

Bu zorlukların ve olası komplikasyonların üstesinden gelmek için, ultrason destekli liposuction (UAL), hedeflenen alana şişen bir solüsyonun enjeksiyonu, deri altı veya yüzeysel bir yaklaşım ve çok çeşitli kanüllerin kullanılması dahil olmak üzere çeşitli modifikasyonlar önerilmiştir. Tüm bu modifikasyonlar liposuction prosedürünün güvenliğini ve etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır.

Mevcut literatürde liposuction ile ilişkili genel komplikasyon oranının %8,6-20 aralığında olduğu belgelenmiştir. En yaygın komplikasyon olguların yaklaşık %20'sinde bildirilen kontur deformitesidir. Diğer komplikasyonlar arasında seroma, hiperpigmentasyon, asimetri ve hipertrofik skar yer alır ancak bunlar daha az yaygındır^{3,4}.

Liposuction olgularının yaklaşık %0,02-0,25'inde deri nekrozu, enfeksiyon, nekrotizan fasiit, pulmoner emboli ve ölümcül sonuçlar gibi majör veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar belgelenmiştir^{5,6}.

Bu makalede rezonansta ses enerjisinin vibrasyon amplifikasyonu (VASER®) destekli liposuction (VAL) işlemi uygulanan hastalarımızda postoperatif komplikasyonlar kısaca gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Ocak 2018 ile Şubat 2023 arasında gerçekleştirilen işlemler sonrasında komplikasyon yaşayan 1.486 VAL olgusundaki 45 hastayı içermektedir. Tüm hastalar bilgilendirilmiş onam verdiler ve çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmanın etik onayı İstanbul Atlas Üniversitesi Etik Kurulu tarafından verildi (dosya no: 27247, tarih: 10.05.2023).

Diabetes mellitus, anemi gibi önceden mevcut kronik tıbbi durumları veya kardiyovasküler, renal veya hepatopankreatikobiliyer sistemleri etkileyen bozuklukları olan hastalar, liposuction prosedürlerinin dışında tutuldu.

Dahil etme kriterleri, VAL prosedürleri geçirmiş, yukarıda belirtilen dışlama kriterlerini sergilemeyen ve postoperatif komplikasyon gelişen hastaları kapsamaktadır. Bu hastalar komplikasyonları çözümlene kadar yakından izlendi.

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında aynı kurul tarafından onaylanmış plastik cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ameliyat öncesinde hastanın ameliyat sahası povidon-iyot solüsyonu ile hazırlandı ve hastaya steril örtülerek yüzüstü pozisyon verildi. Her 1000 mg ringer laktat solüsyonuna 1 mg adrenalin ve %10 anti-aritmik (lidokain hidroklorür) ile hazırlanan tümesan solüsyon, liposuction ve yağ alma bölgelerine infiltre edildi.

Liposuction prosedürlerinde üçüncü nesil VASER® teknolojisi kullanıldı ve karın, gluteal bölge, kollar, yanlar, sırt ve uyluklar dahil olmak üzere birçok aspirasyon alanını kapsıyordu. İşlem sırasında hem sürekli hem de darbe modunda çalışan 3,7, 2,9 ve 2,2 mm boyutlarında VASER® kanülleri kullanıldı. VASER® modu, yağın emülsifikasyonuna izin verecek şekilde dakikada 100 mL'lik bir infiltrasyon hızıyla 3,7 mm'lik 5 oluklu bir prob kullanılarak %100 enerjide (C) yapılandırıldı.

Liposuction, geleneksel teknikle, belirli bölgelere 3-4 ve 5 mm'lik ters üçgen kanüller kullanılarak ve saniyede 24-26 mmHg akış hızı korunarak gerçekleştirildi.

Hastalara işlem öncesinde birinci kuşak sefalosporinlerden tek doz profilaktik antibiyoterapi, işlem sonrasında ise asetaminofen, ibuprofen gibi non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlarla ağrı kesici ilaç uygulandı. Hastalara ameliyat sonrası en az bir ay boyunca kompresyon giysileri giymeleri ve en az 15 gün boyunca düzenli lenf drenaj masajı yaptırmaları önerildi.

Ameliyat sonrası bakımın uygun şekilde sağlanması için tüm hastalara kontroller de dahil olmak üzere takip ziyaretleri planlandı ve yurt dışında ikamet edenlerin fotoğrafları çekildi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı ve Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyinin <0,05 olması değişkenler arasında anlamlı bir ilişkinin göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca toplam 1.486 hastaya yan bölge, kalça, bel, karın, boyun, üst kollar, göğüs (erkek hastalarda), uylukların

medial ve lateralleri ve dizler gibi çeşitli bölgeleri hedef alan VAL prosedürleri uygulandı. 1.486 olgunun 45'inde (%3,02) hassasiyet kaybı, doku sertliği, seroma, hiperpigmentasyon ve uzun süreli ödem gibi minör komplikasyonlar gelişti.

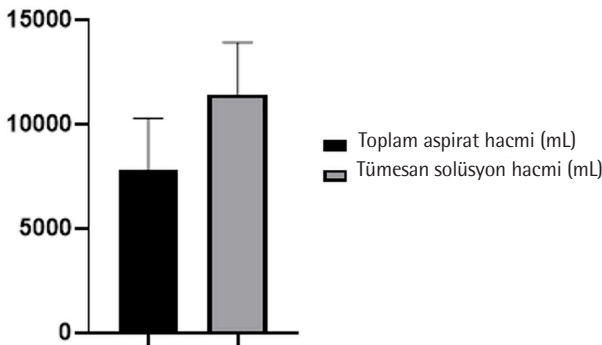
Hasta grubunun ortalama yaşları $36,4 \pm 6,28$ yılı, 23 ile 48 arasında değişmekteydi ve erkek/kadın oranı 5/40 idi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $27,16 \pm 1,89$ kg/m² idi ve 19,88 ile 31,33 kg/m² arasında değişiyordu. Toplam aspiratın ortalama hacmi 7833 ± 1821 mL idi ve 5450 ila 10280 mL arasında değişmekteydi. VASER® süresi $72,4 \pm 18,6$ dakika (dağılım 34-98) iken, toplam aspire edilen bölge sayısı $5 \pm 2,8$ (dağılım 3-9) idi (Tablo 1). Şekil 1 şişen çözeltinin ve aspire edilen yağ dokusunun toplam hacmini göstermektedir.

Kırk bir hasta arasında toplam 71 komplikasyon kaydedildi. En sık görülen komplikasyon 34 olguda (%47,88) hassasiyet kaybı olup, bunu 26 olguda (%36,61) doku sertliği izledi. Hastaların 15'inde (%21,12) seroma, 5 hastada (%7,04) hiperpigmentasyon, 1 hastada (%1,40) uzamış ödem oluştu. 1.486 olgunun tamamından oluşan genel hasta grubunda en yaygın komplikasyon duyarlılık kaybı (%2,28) olup, bunu doku sertliği (%1,74), seroma (%1,00), hiperpigmentasyon (%0,33) ve uzun süreli ödem takip etmektedir (%0,06) (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma profilinin demografik ve intraoperatif verileri

Karakteristikler	Komplikasyonlu hastalar (n=45)	
	Ortalama $\pm$ SD	Minimum-maksimum
Yaş (yıl)	$36,4 \pm 6,28$	23-48
Cinsiyet (erkek/kadın) (n; %)	(5/40; 11,11/88,89)	
VKİ (kg/m ²)	$27,16 \pm 1,89$	19,88-31,33
Toplam aspirat hacmi (mL)	7833 ± 1821	5450-10280
Tümesan solüsyon hacmi (mL)	11430 ± 1836	8650-13920
Aspire edilen bölge sayısı	$5 \pm 2,8$	3-9
VASER® süresi (dk)	$72,4 \pm 18,6$	34-98

VASER®: Rezonansta ses enerjisinin titreşim amplifikasyonu, SD: Standard deviation, VKİ: Vücut kitle indeksi



Şekil 1. Tümesan solüsyonun toplam hacmi ve aspire edilen yağ dokusu

Bazı hastalarda birden fazla komplikasyon mevcuttu. Özellikle 14 olguda (%31,11) hem hassasiyet kaybı hem de doku sertliği görülürken, 6 olguda (%13,33) bu komplikasyonlara ek olarak seroma da görüldü. Dört olguda (%8,88) hem seroma hem de duyarlılık kaybı mevcutken, bir olguda (%2,22) hiperpigmentasyonun yanı sıra doku sertliği de mevcuttu. Genel hasta grubunda komplikasyonlar arasında 14 olguda (%0,94) hassasiyet kaybı ve doku sertliği kombinasyonu, 6 olguda (%0,40) seroma ile birlikte hassasiyet kaybı ve doku sertliği, 4 olguda (%0,26) ise seroma ve hassasiyet kaybı bulunmaktaydı ve 1 olguda ise (%0,06) doku sertliği ve hiperpigmentasyonun bir arada olduğu görüldü (Tablo 3).

Özellikle aspirat hacmi ile hasta başına komplikasyon sayısı arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=0,12$, $p=0,67$).

Komplikasyonların tamamı $3,2 \pm 2,8$ ay (dağılım 2-8 ay) içinde düzeldi.

Hasta grubumuzda kontur düzensizliği, kronik endüryasyon, enfeksiyon, ameliyat yeri yanığı veya uzak bölge yanığı, deni nekrozu gibi başka komplikasyonlara rastlamadık. Ayrıca, yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyon veya ölüm yaşanmadı.

Şekil 2'de kadın hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası fotoğrafları görülmektedir.

TARTIŞMA

Liposuctionın kullanılmaya başlanmasından bu yana, hasta güvenliğini en üst düzeye çıkarmak ve komplikasyon oluşumunu

Tablo 2. Komplikasyonların genel değerlendirmesi

Komplikasyon türü	Genel hasta grubu (n=1486) (n; %)	Komplikasyon grubu (n=45) (n; %)
Hassasiyet kaybı	34; 2,28	34; 47,88
Doku sertliği	26; 1,74	26; 36,61
Seroma	15; 1,00	15; 21,12
Hiperpigmentasyon	5; 0,33	5; 7,04
Uzun süreli ödem	1; 0,06	1; 1,40

Tablo 3. Birden fazla komplikasyonu olan hastalar

Komplikasyon türü	Genel hasta grubu (n=1486) (n; %)	Komplikasyon grubu (n=45) (n; %)
Hassasiyet kaybı + doku sertliği	14; %0,94	14; %31,11
Seroma + hassasiyet kaybı + doku sertliği	6; %0,40	6; %13,33
Seroma + hassasiyet kaybı	4; %0,26	4; %8,88
Doku sertliği + hiperpigmentasyon	1; %0,06	1; %2,22



Şekil 2. VAL prosedürü uygulanan bir kadın hastanın ameliyat öncesi ve sonrası fotoğrafları

VAL: VASER® destekli liposuction

azaltmak için prosedür zaman içinde çeşitli değişikliklere uğradı. Liposuction işleminden kaynaklanan komplikasyonlar lokal ve sistemik komplikasyonlar ve hasta memnuniyetsizliği olmak üzere kabaca üç alt kategoriye ayrılabilir⁴.

Üçüncü nesil VAL, cerrahların yüzeysel yağ tabakasını daha hassas bir şekilde hedeflemeleri, nispeten düşük komplikasyon oranı ve daha yüksek düzeyde hasta memnuniyeti elde edilmesi ve deri sıkılaşmasını iyileştirilmesine olanak sağlayan, vücut şekillendirme için güvenli ve etkili bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır^{7,8}.

Çalışmamızda özellikle hassasiyet kaybı, doku sertliği, seroma, hiperpigmentasyon ve uzun süreli ödem gibi lokal komplikasyonları ele aldık. Çalışma grubumuzdaki 45 hastadan 25'inde (%55,56) birden fazla komplikasyon varlığı, 6'sında (%13,33) ise postoperatif liposuctiona bağlı üç farklı komplikasyon görüldü.

Çalışma grubumuzda genel komplikasyon oranı %3,02 iken, liposuction komplikasyon oranlarının %8,6-20 aralığında olduğu rapor edilmiştir³.

Chow ve ark.⁹ 4.534 hastayla yürüttükleri çalışmada liposuctionda ameliyat sonrası komplikasyon oranının yüzde 1,5 olduğunu ortaya koymuş ve liposuction hacmini ve VKİ'yi dikkate değer bağımsız risk faktörleri olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte, çalışmanın Amerikan Plastik Cerrahlar Derneği (ASPS) üye veri tabanından alınan verilere dayanması ve spesifik liposuction prosedürleri hakkında bilgi içermemesi nedeniyle çeşitli sınırlılıkları bulunmaktaydı ve bu da potansiyel olarak komplikasyonların yeterince temsil edilmemesine ve nispeten daha düşük komplikasyonla sonuçlanmasına yol açmıştır.

Beş yüz elli bir hastayı içeren 5 yıllık bir çalışmada tek başına liposuctionun komplikasyon oranı %4,2 idi ve bu çalışmada epigastrik ultrason süresinin 1 dakikadan kısa olduğu ve 2 dakikalık liposuction süresinin seroma oluşumu riskini en aza indirdiği ileri sürülmüştür¹⁰.

Tran ve ark.¹¹, UAL uygulanan 261 hastadan oluşan yakın tarihli olgu serilerinde, en yaygın komplikasyon kontur düzensizliği olmak üzere genel komplikasyon oranını %4,6 olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte, sıklıkla büyük hacimli liposuctiondan kaçınmışlardır ve kohortlarındaki lipoaspirat hacmi ortalama 2284 mL'dir.

Geleneksel emme destekli liposuctionun (SAL), bazıları yaşamı tehdit edebilen önemli komplikasyonlarla bağlantılı olduğu iyi bilinen bir gerçektir. Sırasıyla 1996 ve 1998 yıllarında Zocchi¹² ve Kloehn¹³ tarafından tanıtılmasından bu yana, raporlar UAL kullanımı ile daha az komplikasyon majör oranları ortaya koymuştur¹⁴. Bununla birlikte, UAL, ultrasonun neden olduğu ekzotermik enerji nedeniyle subdermal dokularda artmış termal yaralanma ve deri nekrozu riski ile ilişkilidir. Beş yıl içinde ameliyat ettiğimiz 1.486 olguda bu tür majör komplikasyonlarla karşılaşmadık.

Aspire edilen yağ dokusunun hacmi ile komplikasyon riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalara rağmen, bizim çalışmamızda komplikasyon türleri ve sayısı ile aspire edilen yağ dokusunun hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdan elde edilen dikkate değer bir bulgu, liposuction sonrasında sık görülen bir komplikasyon olan ve fibröz dokudan kaynaklanan seröz sıvı toplanması anlamına gelen seroma insidansının, hassasiyet kaybı ve doku sertliği oluşumlarından daha fazla olmasıdır. Bu bulgunun, geleneksel SAL'a kıyasla nispeten daha güvenli olan ve yağ dokusu hücrelerinin parçalanması ve akışı üzerinde daha iyi kontrol sağlayan ultrason destekli bir yaklaşımın kullanılmasına atfedilebileceğini düşünüyoruz.

Birçok liposuction prosedürünün, elektrodiseksiyon kullanımı ve Scarpa fasyasının korunmamasının daha yüksek doku hasarına ve seroma oluşumuna yol açabileceği abdominoplasti ile birlikte yapıldığını belirtmek gerekir¹⁵. Çalışmamızdaki hiçbir hastaya ek prosedür uygulanmamıştır, bu da grubumuzdaki daha düşük seroma oranlarını açıklayabilir. Ayrıca, abdominal ve sakral bölgelere dren yerleştirilmesi ve dren çıkarıldıktan sonra sekonder iyileşme de seroma insidansının daha düşük olmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, ameliyat sonrası kompresyon giysilerinin kullanılmasını ve sık sık lenf drenaj masajı yapılmasını savunuyoruz; bunlar da hasta grubumuzda seroma insidansının daha düşük olmasına ve hematoma olmamasına katkıda bulunan ek faktörler olabilir.

Öte yandan, hasta grubumuzda hassasiyet kaybı ve doku sertliği gibi komplikasyonların nispeten daha yüksek oranda görülmesinin altında yatan nedenlerden birinin lidokain ve epinefrin içeren tümesan solüsyon kullanımı olabileceğini düşünüyoruz. Bu hipotezi destekleyecek şekilde, bu komplikasyonlar çoğu olguda liposuction işleminden kısa bir süre sonra düzelmiştir. Bazı raporlar daha büyük aspirat hacmi ile bu komplikasyonların insidansının arttığını öne sürerken, çalışmamız aspire edilen yağ hacmi ile herhangi bir komplikasyon türü arasında anlamlı bir korelasyon bulmamıştır⁹. Francis ve ark.¹⁶ tarafından hazırlanan bir rapor, laktatlı Ringer solüsyonu ile de zenginleştirilen tümesan solüsyonunun asidik doğasının, adipoz kök hücre canlılığını da artıran bir tampon olarak sodyum bikarbonat ilavesiyle aşılabileceğini göstermektedir. Tümesan solüsyona ek olarak, liposuction kanülünün mekanik etkisi ve ultrason enerjisinin termal enerjiye dönüşümü gibi diğer faktörler de geçici postoperatif nöropraksiye katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, bu potansiyel karıştırıcılar kesin olarak doğrulanamaz ve randomize ve kontrollü çalışmalarla daha fazla araştırılması gerekir.

Liposuction prosedürlerinden sonra komplikasyon yaşayan hasta serimizde, 45 kişiden 5'inde (%7,04) özellikle karın ve kalça bölgelerinde olmak üzere cilt pigmentasyonunda artış gelişmiştir. Liposuction sonrası hiperpigmentasyon, hemosiderin birikimi, kompresyon bandajları tarafından yapılan aşırı basınç, giysiler ve tedavi edilen deri alanları arasındaki sürtünme, güneşe maruz kalma ve demir takviyeleri, hormonal tedavi ve minosiklin gibi eksojen ilaçlar dahil olmak üzere birçok potansiyel nedeni olan multifaktöriyel bir durumdur⁴. Hastalar altta yatan etiolojiyi bulmak amacıyla değerlendirilirken, ikisi doğum kontrol hapi aldığını ve ikisi de oral demir takviyesi tedavisi altında olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, hiperpigmentasyon tüm hastalarda liposuction işleminden sonraki ilk yıl içinde düzenli güneş kremi kullanımı ve topikal hidrokinon uygulaması ile düzelmiştir.

Liposuction prosedürleri bağlamında büyük hacimli liposuction, ASPS'ye göre tipik olarak tek bir prosedür sırasında 5000 mL

veya daha fazla toplam aspiratın çıkarılması olarak tanımlanır¹⁷. Bununla birlikte, bazı çalışmalar 3500 mL veya daha fazla toplam aspirat hacmini anlamlı olarak kabul ederek daha düşük bir eşik belirlemiştir^{18,19}. Bu hacmin çıkarılması genellikle güvenli kabul edilir ve kabaca hastanın vücut ağırlığının %5-8'ine eşdeğerdir².

Büyük hacimli liposuction prosedürlerinde, postoperatif anemi önemli bir endişe kaynağıdır ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir, bu nedenle istenen estetik sonuçları sağlarken hastanın fizyolojik durumunu göz önünde bulundurmak çok önemlidir. Bu da hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerde daha yakından izlenmesini gerektirmektedir. Üçüncü nesil internal UAL kullanılan büyük hacimli liposuction olgularındaki kan kaybını değerlendiren serimizde, aspire edilen süpernatant miktarının işlem sonrası hemoglobin seviyesindeki değişimin %44,4'ünden ve hematokrit seviyesindeki değişimin %30,9'undan sorumlu olduğunu gözlemledik²⁰. Ek olarak, tümesan solüsyonda epinefrin bulunması kardiyak indeks, kalp hızı ve ortalama pulmoner arter basıncı üzerinde etkili olabilir ve ameliyattan önce ayrıntılı bir hasta taraması ve uygun hasta seçimi de kritik faktörlerdir. ASPS tarafından yakın zamanda yapılan bir anket, tüm liposuction prosedürlerinin %0,019'una karşılık gelen 19,1/100.000'lik bir ölüm oranı bildirmiş ve başlıca ölüm nedenini pulmoner tromboembolizm olarak tanımlamıştır⁵. Bununla birlikte, tümesan liposuctiona odaklanan bir çalışmada 66.000 olguluk bir seride hiç ölüm bildirilmemiştir²¹. Ciddi komplikasyonlarla ilişkili başlıca risk faktörleri arasında zayıf sterilite, büyük hacimlerde ısıtma solüsyonu infiltrasyonu, erken postoperatif taburculuk, tıbbi olarak uygun olmayan hastaların seçimi ve plastik cerrahi alanında akreditasyonu olmayan klinisyenler tarafından gerçekleştirilen prosedürler yer almaktadır²².

Hem abdominoplasti hem de liposuction yapılan hastalarda, bir tarafta UAL tedavisi ve diğer tarafta standart liposuction ile abdominoplasti örneklerinin histopatolojik karşılaştırması, tedavi edilen dokulardaki bozulmuş kolajen ve elastin yapılarının daha uzun uygulama süreleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur²³. Bu nedenle, UAL'nin deneyimli profesyoneller tarafından uygulandığında güvenli ve etkili bir teknik olduğunu öneriyoruz. Uygulamanın genlik ayarları açısından yakından izlenmesinin yanı sıra, dokunun prob hareketine karşı direncinin azalması ve aspiratın renginde pembe ve kırmızının farklı tonları lehine herhangi bir değişiklik olması gibi işaretlere dikkat edilmelidir. Ayrıca, dermis ile uzun süreli teması önlemek için ultrasonik problemleri uzun süre tek bir yerde tutmaktan kaçınmak çok önemlidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kayda değer birkaç kısıtlaması vardır. İlk olarak, retrospektif yapısı önyargılara yol açabilir ve bulgular tek bir

liposuction yöntemine dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmanın birincil odak noktası ultrason destekli yaklaşımın kullanımıyla ilişkili potansiyel faktörleri araştırmak ve geleneksel liposuction yöntemlerine kıyasla farklı komplikasyon eğilimlerini rapor etmektir.

SONUÇ

Sonuç olarak, liposuction tekniğinin seçimi; hasta seçimi, titiz teknik uygulama, uygun sıvı yönetimi, ameliyat sonrası bakım ve cerrahın seçilen yöntem konusundaki uzmanlığı ile ultrason enerjisinin kullanımı ve ameliyat bölgeleri üzerindeki etkilerinin yakından izlenmesini içermelidir. Bu faktörler, yetersiz tedavi edilen olguları en aza indirmek, maliyetleri artırabilecek, iyileşme sürelerini uzatabilecek ve genel olarak hastalar için daha büyük riskler oluşturabilecek yeniden ameliyat ihtiyacını azaltmak için çok önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Atlas Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (dosya no: 27247, tarih: 10.05.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

KAYNAKLAR

1. ISAPS International Survey On Aesthetic/Cosmetic Procedures performed in 2021. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. Available from: https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf
2. Pacifico M, Kanapathy M, Dancy A, MacQuillan A, Ross G, Mosahebi A. Summary document on safety and recommendations for aesthetic liposuction: Joint British Association of Aesthetic Plastic Surgeons (BAAPS)/British Association of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgeons (BAPRAS) expert liposuction group. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75:941-7.
3. You JS, Chung YE, Baek SE, Chung SP, Kim MJ. Imaging Findings of Liposuction with an Emphasis on Postsurgical Complications. *Korean J Radiol.* 2015;16:1197-206.
4. Dixit VV, Wagh MS. Unfavourable outcomes of liposuction and their management. *Indian J Plast Surg.* 2013;46:377-92.
5. Grazer FM, de Jong RH. Fatal outcomes from liposuction: census survey of cosmetic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:436-46.
6. Kim YH, Cha SM, Naidu S, Hwang WJ. Analysis of postoperative complications for superficial liposuction: a review of 2398 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:863-71.
7. Hoyos AE, Millard JA. VASER-assisted high-definition liposculpture. *Aesthet Surg J.* 2007;27:594-604.
8. Munir A. Abdominal VASER LipoSelection Avoiding Abdominoplasty. *Biomed J Sci&Tech Res.* 2018.
9. Chow I, Alghoul MS, Khavanin N, Hanwright PJ, Mayer KE, Hume KM, et al. Is There a Safe Lipoaspirate Volume? A Risk Assessment Model of Liposuction Volume as a Function of Body Mass Index. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:474-83.
10. Swanson E. Prospective clinical study of 551 cases of liposuction and abdominoplasty performed individually and in combination. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2013;10;1:e32.
11. Tran BNN, Didzbalis CJ, Chen T, Shulzhenko NO, Asaadi M. Safety and Efficacy of Third-Generation Ultrasound-Assisted Liposuction: A Series of 261 Cases. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46:2310-8.
12. Zocchi M. Ultrasonic-assisted lipectomy. *Adv Plast Reconstr Surg.* 1998;11:197-221.
13. Kloehe RA. Liposuction with "sonic sculpture": six years' experience with more than 600 patients. *Aesthetic Surg. Q.* 1996;16:123-8.
14. Nagy MW, Vanek PF Jr. A multicenter, prospective, randomized, single-blind, controlled clinical trial comparing VASER-assisted Lipoplasty and suction-assisted Lipoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:681e-9.
15. Özdoğan M, Yılmaz KB, Öztaş C, Güner A, Gülbahar Ö, Ersoy E. Scalpel versus electrocautery dissection: the effect on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluids. *Turk J Med Sci.* 2008;38:111-6.
16. Francis A, Wang WZ, Goldman JJ, Fang XH, Williams SJ, Baynosa RC. Enhancement of Viable Adipose-Derived Stem Cells in Lipoaspirate by Buffering Tumescence with Sodium Bicarbonate. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;20;7:e2138.
17. ASAPS. Lipoplasty safety. 2000. Last accessed date: 2024 January 17. Available from: <http://www.surgery.org/media/news-releases/lipoplasty-safety>
18. Iverson RE, Lynch DJ. Practice advisory on liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1478-90.
19. Sailon AM, Wasserburg JR, Kling RR, Pasick CM, Taub PJ. Influence of large-volume liposuction on metabolic and cardiovascular health: a systematic review. *Ann Plast Surg.* 2017;79:623-30.
20. Kandulu H. Evaluation of Blood Loss in Third-Generation Internal Ultrasound-Assisted Liposuction. *Aesthetic Plast Surg.* 2023:27.
21. Housman TS, Lawrence N, Mellen BG, George MN, Filippo JS, Cerveny KA, et al. The safety of liposuction: results of a national survey. *Dermatol Surg.* 2002;28:971-8.
22. Lehnhardt M, Homann HH, Daigeler A, Hauser J, Palka P, Steinau HU. Major and lethal complications of liposuction: a review of 72 cases in Germany between 1998 and 2002. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:396e-403e.
23. Baxter RA. Histologic Effects of Ultrasound-assisted Lipoplasty. *Aesthetic Surgery Journal.* 1999:109-14.



Endometriozis ile Adneksiyal Borderline ve Malign Tümörler Arasındaki İlişki: Retrospektif Olgu Serisi Çalışması

Relationship Between Endometriosis, Borderline Adnexal Tumors and Malignant Tumors: A Retrospective Case Study

Özlem KARABAY AKGÜL¹, Ceren CANBEY², Neşe HAYIRLIOĞLU¹

¹Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı over endometriozisi ile borderline over tümörü (BOT) ve malign over tümörü arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Veriler, 2017 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir merkezin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde jinekolojik cerrahi sonrası patolojide BOT veya malign adneksiyal tümör ve çevre dokuda (aynı parçada) endometriozis olan hastalardan retrospektif olarak toplandı. Hasta yaşı, gravidite, vücut kitle indeksi, ailede kanser öyküsü, klinik şikayetler, tespit edilen kitlenin ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri, ameliyat öncesi tümör belirteçleri ve patolojik evreler kaydedildi.

Bulgular: Bu 5,5 yıllık dönemde toplam 49 BOT tanısı kondu. Bunların 19'u seröz, 22'si müsinöz, 7'si seromüsinöz ve 1'i endometrioid BOT idi. Dokuz BOT olgusunda aynı overde veya cerrahi alanda kalan pelvik dokuda patolojik olarak doğrulanmış endometriozis vardı. 5,5 yıl içinde 37 malign epitelyal over kanseri tanısı konuldu. Bunların 11'inde endometrioid over kanseri (1'inde endometrioid ve berrak hücreli kanser), 25'inde seröz over kanseri ve 1'inde müsinöz over kanseri vardı. Endometriozis 4 seröz adenokarsinom ve 4 endometrioid over kanseri olgusu ile ilişkilendirildi. Bu hastalar arasında endometriozisli BOT hastaları daha gençti. Tümör belirteçleri, BOT grubundaki 3 olguda hafifçe yükselmişti. Malign patolojiye sahip endometriozisli kadınlarda, ameliyat öncesi tümör belirteçleri 3 hastada hafifçe yükselirken, diğer olgularda tümör belirteçleri normaldi. Malign hasta grubunda infertilite daha yaygındı. MRG bulguları malign grupta patolojik tanı ile daha tutarlıydı. Malign gruptaki 1 hasta hariç tüm hastalara peroperatif frozen patoloji ve tek seansta tamamlayıcı cerrahi uygulandı. BOT grubundaki tüm hastalara frozen patoloji yapılmadı ve bazı hastalara sadece kistektomi uygulandı.

Sonuç: Endometriozis, endometrioma olsun ya da olmasın maligniteler ve borderline adneksiyal tümörler ile ilişkili olabilir. Endometriozis tanısı ile cerrahi uygulanan hastalarda adneksiyal kitle görüldüğünde malignite olasılığının göz önünde bulundurulması ve peroperatif frozen patoloji yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Adneksiyal tümörler, borderline over tümörleri, endometriozis, endometrioma, ovarian kanser

ABSTRACT

Aim: The main purpose of this study is to investigate the relationship between ovarian endometriosis and borderline ovarian tumor (BOT) and malignant ovarian tumor.

Materials and Methods: Data were retrospectively collected from patients with BOT or malignant adnexal tumor and endometriosis in the surrounding tissue (in the same piece) in the pathology after gynecological surgery at the tertiary center Obstetrics and Gynecology Clinic, between 2017 and May 2023. Patient age, gravidity, body mass index, family history of cancer, clinical complaints, ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) features of the detected mass, preoperative tumor markers and pathological stages were recorded.

Results: A total of 49 BOTs were diagnosed in this 5.5-year period. 19 of them were serous, 22 of them were mucinous, 7 of them were seromucinous, and 1 of them was endometrioid BOT. In 9 BOT cases, there was pathologically confirmed endometriosis in the same ovary or pelvic tissue remaining in the surgical area. There were 37 malignant epithelial ovarian cancer diagnoses in 5.5 years. Of these, 11 had endometrioid ovarian cancer (1 had

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem KARABAY AKGÜL, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 376 48 33 **E-posta:** ozlem74akgul@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0313-1893

Geliş tarihi/Received: 30.10.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 29.01.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

endometrioid and clear cell cancer), 25 had serous ovarian cancer and 1 had mucinous ovarian cancer. Endometriosis was associated with 4 cases of serous adenocarcinoma and 4 cases of endometrioid ovarian cancer. Among these patients, BOT patients with endometriosis were younger. Tumor markers were slightly elevated in 3 cases in the BOT group. In women having endometriosis with malignant pathology, preoperative tumor markers were slightly elevated in 3 patients, and tumor markers were normal in the other cases. Infertility was more common in the malignant patient group. MRI findings were more consistent with the pathological diagnosis in the malignant group. All but 1 patient in the malignant group had peroperative frozen pathology and complementary surgery in a single session. Frozen pathology was not performed in all patients in the BOT group, and some patients underwent cystectomy only.

Conclusion: Endometriosis can be associated with malignancies and borderline adnexal tumors with or without endometrioma. We believe that when an adnexal mass is seen in patients who have undergone surgery for the diagnosis of endometriosis, the possibility of malignancy should be considered and per-operative frozen pathology should be performed.

Keywords: Adnexal tumours, borderline ovarian tumour, endometriosis, endometrioma, ovarian cancer

GİRİŞ

Endometriozis kadınların %10'unu etkileyen, malign transformasyon riski taşıyan enflamatuvar bir hastalıktır¹.

Endometriozis endojen östrojen üretimi yapan ve progesterona dirençli kronik enflamatuvar, doku invazyonu, anjiyogenez, azalmış apoptoz gibi malignite özellikleri taşıyan ancak neoplastik olmayan bir patolojidir. Bu özellikleri kansere predispozisyon oluşturuyor olabilir. Endometriozis, epitelyal yumurtalık kanseri riskinin %50 artmasıyla ilişkilidir^{2,3}.

Endometriozisle tüm over ca artar özellikle de endometrioid ve clear cell kanser artar⁴. Ancak over ca profilaksisi amacıyla endometrioma eksizyonu önerilmez.

Endometriozisin malign dönüşüm riskinin menopoza öncesi kadınlarda %1, menopoza sonrası kadınlarda ise %1 ila %2,5 olduğu tahmin edilmektedir^{5,6}. Endometriozis ile beraber görülen over kanseri, daha iyi genel sağkalım ve erken evre ile ilişkilidir. Endometriozis ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalar, endometriozisin kanser riskini (1,3 ila 1,9 kat) artırdığını göstermiştir⁷.

Tüm over epitelyal tümörlerinin %10-20'si borderline over tümörleridir (BOT), BOT stromal invazyon olmaksızın nükleer atipi ve up-regüle hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Yılda 4,8/100.000 (Avrupa) ve 1,5-2,5/100.000 (Amerika Birleşik Devletleri) yeni olgu gibi düşük bir insidansa sahiptirler ve öncelikle doğurganlık çağındaki kadınları etkilerler. Histolojik özelliklerine göre BOT'lar seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, transizyonel hücreli, mikst epitelyal hücreli ve Brenner tümörleri olarak sınıflandırılır⁸. Aynı yayında endometriozise BOT'nin malign over tümörlerinden daha sık eşlik ettiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada borderline tümörlerde eşlik eden endometriozis prevalansının %12 olduğu rapor edilmiştir⁹. Bu çalışmada amacımız endometriozisli kadınlarda over maligniteleri ve borderline tümörlerdeki artışa dikkat çekmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2017-Ocak 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir devlet hastanesinde ameliyat edilen ve patolojilerinde endometriozise yanı sıra borderline veya malign adneksiyal tümör çıkmış hastalara ait veriler tarih-dosya no: 16.03.2023-271 sayılı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u kararı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak taranmıştır. Çalışmada toplam 49 BOT ve 37 malign over tümörü opere edilmiş, bunlardan 9 BOT, 8 malign over tümörde patolojik konfirme endometriozis saptanmış. Hastalara ait yaş, gravida, klinik şikayet, ultrasonografi ve Doppler bulguları, tümör markerları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri, yapılan operasyon, yapılmışsa frozen patoloji, nihai patoloji, hastaların güncel durumları (hastane ve telefon görüşmesi ile elde edilen) verileri alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma bir olgu serisidir ve istatistiksel analiz yapılmamıştır.

BULGULAR

Biz 2017 Mayıs-2023 Ocak tarihleri arasında 49 tane BOT ve 37 tane malign over tümörü hastasını taradık. BOT hastalarının 9 tanesinde endometriozis vardı ve bu hastaların median yaş değeri 41 (20-80) yaş idi. Malign over tümörü ile birlikte endometriozis olan 8 hasta vardı ve bu hastaların ortalama yaşı 52 (45-76) idi (Tablo 1, 2).

Bordeline over tümörü ve endometriozis olan 9 hastadan 6 tanesinde tümör markerları normaldi. Malign over tümörü ve endometriozis olan 8 hastadan 5'inde tümör markerı normaldi ve yüksek olan 3 hastada ise değerler 2 katından daha fazla artmamıştı.

BOT patolojik tanısı alan toplam 49 tane hastadan (19 hastada seröz, 22 hastada müsinöz, 7 hastada seromüsinöz, 1 hastada endometrioid borderline tümör) 3 seröz bordeline over tümörü (tüm seröz BOT'nin %15'i), 2 müsinöz bordeline over tümörü

(tüm müsinoz BOT'nin %9'u), 3 seromüsinoz bordeline over tümörü (tüm seromüsinoz BOT'lerin %40'ı) ve 1 endometriotik bordeline over tümörüne endometriozis eşlik ediyordu.

Malign over tümörü tanısı alan toplam 37 hastadan 1 tanesi müsinoz adenokarsinom, 25 tanesi seröz adenokarsinom (9 tanesi low grade, 16 tanesi high grade seröz adenokarsinom), 11 tanesi endometrioid tip over kanseri ve 1 tanesi endometrioid+clear cell kanser hücreleri içeren mikst tipte idi. Bunlardan 8 kadında malign over tümörlere endometriozis eşlik ediyordu; 3'ü high grade seröz adenokarsinom (tüm malign over seröz ca olgularının %12'si), 5'i endometrioid karsinom (tüm endometrioid ovarian cancer olgularının %45'i) (Tablo 1, 2).

Bir high grade seröz kanser ve bir endometrioid kanserde primer kanser odağı tubanın fimbrial ucuydu.

BOT grubunda tüm hastalarda karın ağrısı, kist saptanması, bilinen kistin büyümesi şikayeti vardı. Adet düzensizliği yoktu, ailede kanser öyküsü yoktu. Malign hastalarda vajinal kanama (postmenapozal kanama) en sık şikayetti. Malign hastalarda ultrasonografide solid alan içeren kistik kitle ve devamında yapılan MRG ile ovarian kanser ön tanısı konabilmişti.

BOT grubu hastaların vücut kitle indeksi normal kilo düzeyindeydi. Malign hastalardan 2'si obezdi.

Malign hastalardan 4'ünün ailesinde meme, mide kanseri öyküsü vardı. BOT grubunda ailede kanser öyküsü yoktu.

BOT grubunda virgo ve genç hastaların fertilitate potansiyeli bilinmiyor, malign grupta tüm hastalar evliydi ve 4 hasta infertilildi.

BOT grubunda endometrioması bilinen ve takip halindeyken hızlı büyüdüğü için opere edilen 3 hastanın yanı sıra 3 hasta da natürü bilinmeyen kist tanısı almasının üzerine opere olmuştu. Malignite ile beraber endometriozis saptanan hastalarda preoperatif şikayet ve muayenelerde endometriozisten bahsedilmemiş, ancak tamamına yakınında preop yoğun içerikli kist görülmüştü.

Hem BOT hem malign grupta ultrasonografide yoğun içerikli kist, solid alan, papiller yapı, mural nodül, MRG'de kist içi kontrast tutan papiller yapı veya mural nodül görülmüştü (Tablo 1, 2).

Tablo 1. Endometriozis ile birlikte görülen borderline over tümörü olgularının özellikleri

No	Yaş	Gravida	Şikayet	USG/Doppler	MRG	Tm markerları	Ameliyat ve ameliyat sonrası süre	Frozen patoloji	Nihai patoloji
1	20	0	Kist, ağrı	Solda solid alan içeren endometrioma	Solda solid alan içeren endometrioma	Normal	Kistektomi (1 yıl önce)	Benign over tümörü	SMBT (sol)
2	23	0	Kist	Solda solid alan içeren endometrioma	Solda solid alan içeren endometrioma	Normal	Kistektomi (2,5 yıl önce)	BT	SMBT (sol)
3	35	3	Kist	Sağda homojen kist	T1 hipointens T2 hiperintens kist	Normal	1. Kistektomi 2. L/S USO (5 yıl önce)	Yok	MBT (sağ)
4	36	3	Ağrı ve kist	Sağda solid alan içeren endometrioma	Endometrioma	Normal	1. Kistektomi 2. 2. debulking (1 yıl önce)	Yok	SMBT (sağ)
5	41	5	Kist	Bilateral solid alan içeren homojen kist	Homojen kist	CA 125:47 U/mL	L/S BSO (2 yıl önce)	Yok	SBT (bilateral)
6	43	0	Kanama, kist	Solda solid alan içeren kist-sağda endometrioma	Solid alan	Normal	Debulking (3 yıl önce)	SBT	SBT (bilateral)
7	43	2	Kist	Solda papiller yapı içeren endometrioma	Papiller yapı	CA 125:56 U/mL	Debulking (4,5 yıl önce)	BT	EBT (sol)
8	49	2		Sağda endometrioma	Kist	CA 125:250 U/mL	TAH+BSO+omentektomi (1,5 yıl önce)	Seröz kistadenofibrom	MBT (sağ)
9	80	3	Kist	Solda endometrioma	Endometrioma	Normal	1. uso 2. 2. tah+uso (2 yıl önce)	BOT	SBT (sol)

SMBT: Seromüsinoz borderline tümör, SBT: Seröz borderline tümör, EBT: Endometrioid borderline tümör, MBT: Müsinoz borderline tümör, L/S BSO: Laparoskopik bilateral salpingoophorektomi, L/S USO: Laparoskopik unilateral salpingoophorektomi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi, Ca: Karsinoma

Tablo 2. Endometriozis ile birlikte görülen malign over tümörü olgularının özellikleri

No	Yaş	Gravida	Şikayet	USG/Doppler	Evre	Tm markerları	Operasyon ve geçen süre	Frozen	Nihai patoloji	KT/RT
1	39	1	Kanama	Solid alan içeren kist	pT1c2N0Mx	CA 125:87 U/mL	Debulking (1,5 yıl önce)	Malign tümör	HGSC ^a (sol tuba)	KT
2	45	1	Kanama	Kanama, endometrial polip üzerinde kanser	PT1a? (tuba) PT3a? (uterus)	CA19-9:78 U/mL	TAH+BSO+sağ İnd (2021-23 ay önce) 2 yıl önce	Endometrium kanseri ^a	Endometrium ca+ sağ tuba endometrioid ca ^b	KT
3	45	1	Kanama	Solda solid alan içeren kist	p T1a N1b Mx (over) p T1b N1a Mx (uterus)	Normal	Tip 3 H (2020-35 ay önce) 3 yıl önce	Malign	Endometrioid over Ca (sol)+ endometrium Ca	KT+RT
4	45	0	Kanama	Sağda solid komponent	pT1aN0Mx	CEA:4 ng/mL	Debulking (2021-24 ay önce) 2 yıl önce	Endometrioid	HGSC ^a (sağ)	KT
5	52	0	İnkontinans	Yoğun içerikli kist, sol endometrioma	pT1c1NxMx	Normal	TAH+BSO (2018-56 ay önce) 5,5 yıl önce	Yok	Endometrioid (sol)	KT
7	56	4	Kanama	Solid alan, kist	pT1c1N0Mx	Normal	Debulking (2020-33 ay önce) 3 yıl önce	Malign	Endometrioid Ca (sağ)	KT
6	58	2	Kanama, şişkinlik	Malign görünümlü kitle	PT1c2N0Mx (over) PT1aN0Mx (uterus)	Normal	Debulking (2021-18 ay önce) 1,5 yıl önce	Malign	Endometrioid over Ca (sol) + endometrium Ca	KT+RT
8	76	0	Kanama	Solid alan, kist	pT1aN0Mx	Normal	Debulking (2020-35 ay önce) 3 yıl önce	HGSCa	HGSC ^a (sağ)	?

^aEndometrium için frozen patoloji uygulandı.^bTüpteki kanser endometriozis odağından ortaya çıkmıştır.

HGSC: High grade seröz over kanseri, Ca: Karsinoma, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, USG: Ultrasonografi

BOT grubunda 2 tane virgo hastaya sadece kistektomi yapıldı. Altı hastaya frozen patoloji yapıldı ve bu patolojiler 2 hastada kistin benign olduğu, 4 hastada BOT olduğu belirtilmişti. Üç hastaya frozen yapılmamıştı ve postoperatif patolojide BOT olması üzerine ve yaşları ve fertilitate beklentileri ön planda tutularak 2. operasyon ile tamamlayıcı cerrahi, 1 hastaya yakın gözlem yapılmıştı.

Nihai patolojisi malign over tümörü çıkan 7 hastaya ameliyatta frozen patoloji yapılmış, 1 hastaya frozen yapılmamıştı. Frozen patoloji yapıp malign çıkan hastalara aynı seansta tamamlayıcı cerrahi yapılmış, 1 hastada frozen yapılmamış, ona da postoperatif kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) verilmişti.

Sekiz malign hastadan 5 tanesine KT, 2 tane kadına KT ve RT verilmişti. Bir buçuk yıl - 5,5 yıl aralığında postoperatif süre olan malign hastalara telefon ile ulaşıldı, tüm hastalar yaşıyor ve nüks olgu yoktu.

BOT grubunda hiçbir hastada peritoneal veya uzak organ implant, gastrointestinal şikayet ve assit saptanmadı ve nüks olmadı.

TARTIŞMA

Endometrioma benign bir patolojidir ve malign transformasyon seyrek (premenopozal kadınlar için %1 ve postmenopozal kadınlar için %1 ila 2,5). Büyük endometrioma (9 cm) ve ileri kadın yaşı (>45 yaş) halinde malignite akla gelmelidir. Malign hasta grubumuzda hastaların yaş ortalaması 52'dir.

Endometriozis, uterus boşluğu dışında endometriyal tipte mukoza varlığı olarak tanımlanır².

Endometriozis; overin clear cell kanseri, endometrioid tip over kanseri ve epitelyal over kanser sıklığını artırır¹⁰⁻¹². Endometriozis klonal bir ilişki ile en sık endometrioid ve clear cell kanser prekürsörüdür. BOT ile endometriozis arasında

moleküler ve genetik aberasyonlar ile açıklanan bir ilişki olduğu düşünülmektedir¹³.

Nadir bir patoloji olan ovarian seromüsinöz borderline tümörler reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen ovarian epitelooid tümörlerden farklı bir tümör grubudur. Daha önce epitelyal over tümörleri sınıfında iken 2014'teki yeni sınıflama le ayrı olarak tanımlandılar¹⁴. Son olarak 2020 Dünya Sağlık Örgütü 'Classification of Female Genital Tumours', seromüsinöz karsinomları ayrı bir antite olarak kabul ederek müsinöz differentiation gösteren endometrioid karsinomlar olarak yeniden sınıflandırdı¹⁵.

Literatürde maligniteler ile ilgili endometriozis tipinin ovarin endometriozisi olduğu, peritoneal veya derin endometriozisde ca risk artışının olmadığı bilgisi vardır. Endometriod ve clear cell kanserin yaklaşık 1/3'ünde endometriozis vardır. Hatta endometriozis bu kanserler için risk faktörü ya da prekürsör lezyon olarak tanımlanmıştır. On yıllık takipte ovarian endometriozis olan her 1000 kadına ek olarak 2 tane fazladan over kanseri görülür⁴.

Ancak çalışmaya aldığımız endometriozisle birlikte görülen BOT hastalardan endometrioması olmayan ve bunun ile ilgili klinik şikayeti (ağrı, anormal vajinal kanama, vb.) ve muayene bulgusu (nodül, üretral dilatasyon, hidrosalpenks, vb.) olmayan 2 hastada patoloji piyesinde tümör dışı dokularında endometriozis saptanmıştı. Malign hasta grubunda ise 1 hastada preoperatif endometrioma görülmüş, diğer hastalarda patolojik incelemede endometriozis eksterna saptanmıştı. Bu çalışma sonucuyla, sadece endometriomanın değil başka yerdeki bir endometriozisinde malignite gelişmesine etkisinin olacağı göz önüne alınması gerektiğine inanıyoruz.

Malignite araştırmalarında en sık kullanılan tümör markeri olan CA 125, spesifitesi düşük bir tümör markeridir ve zaten endometriozisde yüksektir. Ancak kanda >200 U/mL olduğunda dikkat çekmelidir. Çünkü epitelyal over tümörlerinin %80'inde CA 125 yüksektir^{16,17}. Ama literatüre ve bizim çalışmamızdaki verilere dayanarak BOT tanısında tümör markerlerinin kullanışlı olmadığını bulduk¹⁸. Tümör markerları hastalarımızın tanısında yeterli bilgi vermemişti.

BOT'ler nükleer atipi ve up-regulated cellular proliferasyon olan ancak stromal invazyon içermeyen tümörlerdir. Bu sayede daha az agresif ve erken yaşta (40'lı yaşlar) görülür ve tedavi edilirlerken hastanın yaşı ve fertilitate beklentisi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Bizde de BOT grubunda literatüre uygun olarak medyan yaş 41 idi ve BOT grubundaki hastalardan çocuk istemi olanlara kistektomi yapıp yakın jinekolojik takibe aldık, nüks olgu olmadı.

BOT ve endometriozisin beraber görüldüğü hastalarımızda en sık kist içi solid alan/mural nodül/papiller yapı görünümü nedeniyle ameliyat kararı verdik. BOT kistleri unilateral bir

kistte, içinde papiller yapılar görülen kistlerdir ve patolojik incelemede mikroskopik olarak, değişen sayıda endoservikal benzeri müsinöz hücrelerle karışmış bol eozinofilik sitoplazmalı seröz tip epitel hücreleri ile kaplı karakteristik geniş papillalar gösterir¹⁹. Malign patolojili hastalarda ultrasonografide kist içi hiperekojenite (papiller yapı veya solid alan gibi) ve bu alanlarda Dopplerde akım görülmesi dikkat çekici idi.

Seromüsinöz tümörler olguların %23,1'inde endometriozis ile birlikteydi ve %30,8'inde bilateral idi. Çalışmamızdaki BOT grubunda 2 hasta bilateral BT, 3 hastada lezyon sağda, 4 hastada lezyon solda saptandı. Endometriozisle birlikte saptanan malign over tümörlerinden 3 tanesinde endometrium kanseri ile senkronize over kanseri (2'si sağ overde, 1'inde sol overden kaynaklanan), 2 hasta sol, 3 hasta sağ adneksen kaynaklanan malignite vardı. Malign hastalarda bilateral olan yoktu.

2018 yılında 16 yıllık over ca verilerinin incelendiği çalışmada over kanser olgularının %7,3'ünde endometriozis olduğu; endometriozis-associated over tümörlerinin ortalama 44 yaşında (22-70 yıl) olduğu, 35 atipik endometriozis olgusunun 11'inde (%31) BOT olduğu tespit edilmiştir⁹.

Taranan 5 yıllık sürede Koronavirüs hastalığı-2019 nedeniyle verilen mecburi araya rağmen 8 olgu bulduk ve onların en yaşlısı 76 yaşındaydı, kalan hastalar 48 yaş ortalamasıyla literatüre uygundu. Oysa endometriozis olmadan gelişen over ca 60 yaş üstünde daha sık görülür²⁰.

Over tümörlerinde şüpheli kitlelere frozen patoloji yapılması halinde yüksek oranda (%65-100) tanı konulabiliyor ama borderline tümörlerde ve büyük kitlelerde tanı değeri azalıyor²¹. Kliniğimizde malign patoloji çıkan 1 hastaya frozen yapılmamış, 1 hastada frozenda senkronize endometrial kanser tanısı konmuş ancak tuba fimbrial uçtaki endometriozis orijinal olduğu belirtilen 3 mm'lik endometrioid tip kansere tanı konulamamıştır. Aynı hasta preoperatif değerlendirmede endometrium ca olduğu düşünülen ve adneksiyal kitlesi olmayan bu nedenle patolojinin adneksiyal maligniteler açısından uyarılmadığı hastadır.

Özellikle infertil kadınlardaki adneksiyal kistlerde malignite akla gelmelidir. İncelediğimiz gruptaki infertil hasta sıklığı dikkat çekicidir²².

Endometriozis prekanseröz bir hastalık değildir ancak tamamen selim bir hastalık da değildir.

Malign dönüşümde endometriozisde zaten tümör markerları yüksek olabildiğinden tanıda bize çok faydası yoktur. Endometrioması bilinen bir kadında gelişen malignite diğer over tümörlerine benzer özellikler içerir. Özellikle içinde solid alan ve papiller yapı görülen, atipik endometrioma olgularında malignite akla gelmelidir ve sonrasında hasta MRG'ye yönlendirilmelidir. Çalışmamızdaki endometrioması olan

olgularımızın neredeyse tamamında atipik kist özellikleri (solid alan, mural nodül, Doppler'de kan akım artışı gibi) vardı²³.

Malign hastaların 3'ünde eşlik eden endometrium kanseri nedeniyle endometriozisli kadınlarda anormal vajinal kanama varlığında preoperatif endometrial örneklemenin yapılması gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada, hastane patoloji laboratuvarına dış merkezlerden gönderilen ve diğer cerrahi bölümlerde ameliyat edilen ve endometriozise ek olarak ek malignite/borderline tümör saptanan hastaların sonuçları hariç tutulmuştur.

SONUÇ

Günümüzde endometriozis/endometrioma tedavisinde cerrahi tedaviden kaçınılmaktadır. Ancak, çalışma sonuçlarımıza ve literatüre dayanarak, endometriozis hastalarında ultrason, Doppler ve MRG'nin daha liberal kullanılması gerektiğine inanıyoruz. Ayrıca, klinik veya radyolojik olarak malignite şüphesi varsa, hastanın cerrahi tedavi seçeneği hakkında bilgilendirilmesini ve cerrahi uygulananlarda intraoperatif olarak frozen patoloji yapılmasını öneriyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınmıştır (tarih-dosya no: 16.03.2023-271).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

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

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

- Shafirir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1-15.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:261-75.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;24;362:2389-98.
- Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131:1095-102.
- Oxholm D, Knudsen UB, Kryger Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:1158-64.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:349-71.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21:500-16.
- du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016;27:i20-2.
- Oral E, Aydın O, Kumbak BA, İlvan S, Yılmaz H, Tustas E, et al. Concomitant endometriosis in malignant and borderline ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38:1104-9.
- Păvăleanu I, Lozaneanu L, Balan RA, Giuscă SE, Avădănei ER, Căruntu ID, et al. Insights into molecular pathways of endometriosis and endometriosis-related ovarian carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61:739-49.
- Mortlock S, Corona RI, Kho PF, Pharoah P, Seo JH, Freedman ML, et al. Ovarian Cancer Association Consortium, International Endometriosis Genetics Consortium; Montgomery GW, Lawrenson K, Kar SP. A multi-level investigation of the genetic relationship between endometriosis and ovarian cancer histotypes. *Cell Rep Med.* 2022;15;3:100542.
- Capmas P, Suartha E, Tulandi T. Further evidence that endometriosis is related to tubal and ovarian cancers: A study of 271,444 inpatient women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:105-9.
- Guidozzi F. Endometriosis-associated cancer. *Climacteric.* 2021;24:587-92.
- Köbel M, Bell DA, Carcangiu ML, Oliva E, Prat J, Shih IM, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs: seromucinous tumors. *World Health Organization.* 2014;38-40.
- Idrees R, Din NU, Siddique S, Fatima S, Abdul Ghafar J, Ahmad Z. Ovarian seromucinous tumors: clinicopathological features of 10 cases with a detailed review of the literature. *J Ovarian Res.* 2021;18;14:47.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e210-26.
- Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:1-5.
- Ochiai K, Shinozaki H, Takada A. A retrospective study of 1069 epithelial borderline malignancies of the ovary treated in Japan. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.* 1998;17:A1429.
- Kurman RJ, Shih IM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35:78-81.
- Gupta A, Jha P, Baran TM, Maturen KE, Patel-Lippmann K, Zafar HM, et al. Ovarian Cancer Detection in Average-Risk Women: Classic-versus Nonclassic-appearing Adnexal Lesions at US. *Radiology.* 2022;303:603-10.
- Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol.* 2005;96:1-9.
- Jiang YT, Gong TT, Zhang JY, Li XQ, Gao S, Zhao YH, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2020;15;147:2121-30.
- Wheeler V, Umstead B, Chadwick C. Adnexal Masses: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2023;108:580-7.



Baş Boyun Metastatik Adenoid Kistik Karsinomu Olgu Sunumu

Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma: Case Report

✉ Ahmet YOLCU^{1*}, ✉ Ömer ÇELİK², ✉ Yüksel BEYAZ³, ✉ Leyla ŞEN⁴

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Onkolojik Cerrahi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

⁴Acıbadem Adana Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana, Türkiye

*Dr. Ahmet YOLCU'nun vefat ettiğini üzümlere bildiririz.

ÖZ

Baş boyun kanserleri içinde adenoid kistik karsinom (AKK) diğer histolojik tiplere göre ayrı bir yere sahiptir. Bizim olgu sunumumuz yaklaşık 10 yıldır farklı merkezlerde farklı tedaviler uygulanmış, ardından kliniğimize başvuran sol parotis bezinden kaynaklanan bir AKK hastasının takibi hakkındadır.

Anahtar Kelimeler: Adenoid kistik karsinom, metastatik, radyasyon onkolojisi, onkolojik cerrahi, kemoterapi, radyoterapi

ABSTRACT

Among head and neck cancers, adenoid cystic carcinoma (ACC) has a separate place compared to other histological types. Our case report is about the follow-up of a patient with ACC originating from the left parotid gland, who applied to our clinic for about 10 years, after different treatments were applied in different centers.

Keywords: Adenoid cystic carcinoma, metastatic, radiation oncology, oncologic surgery, chemotherapy, radiotherapy

GİRİŞ

Baş boyun bölgesi kanserlerinin yaklaşık olarak %4'ü tükrük bezi kaynaklıdır. Adenoid kistik karsinom (AKK), baş boyun kanserlerinin yaklaşık %1'ini, tükrük bezi kanserlerinin %10'unu oluşturan, salgı bezlerinin nadir görülen bir malignitesidir¹. Submandibular bezde, oral kavite ve orofarenkste bulunan minor tükrük bezleri ve müsinöz bezlerde daha sık görülürken parotis bezinde daha az rastlanır. Ayrıca müsinöz bezlerin bulunduğu trakeobronşiyal ağaç, özofagus, meme, akciğerler, prostat, serviks uteri, gözyaşı, bartholin bezleri ve cilt gibi diğer dokularda bulunan salgı bezlerinde de ortaya çıkabilir². Tükrük bezi maligniteleri, patolojik açıdan heterojen tümör gruplarındandır. Dünya Sağlık Örgütü 2017 sınıflandırmalarına göre morfolojik ve genetik özelliklerin yanı sıra belirli klinik davranışlarla karakterize 32 alt grup sınıflandırılmıştır³. Tükrük bezi kanserleri içerisinde perinöral yayılım, progresyon hızı

ve geç dönemde sistemik metastaz yapması gibi farklı klinik seyri nedeni ile literatürde tedavisi için geniş bir konsensus bulunmayan AKK diğer histolojik tiplere göre ayrı bir yere sahiptir. Olgu sunumumuzda farklı merkezlerde tedaviler uygulanmış, ardından kliniğimize başvuran sol parotis bezinden kaynaklanan bir AKK hastasına uygulanan tedaviler ve takibi sunuldu.

OLGU SUNUMU

Kırk dokuz yaşında kadın hasta sol parotis lojunda nüks AKK operasyonu sonrası Nisan 2014'te polikliniğimize başvurdu.

Sol aurikula inferiorunda kitle nedeni Şubat 2013'te kitle eksizyonu, yüzeysel parotidektomi operasyonu yapılan hastaya nüks nedeni ile Mart 2014'te total parotidektomi + sol radikal boyun diseksiyonu yapılmıştı. Hastanın adjuvant radyoterapi programı Mayıs-Haziran 2014 arasında kliniğimizde field-in-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet YOLCU, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 542 451 44 92 **E-posta:** ayolcu@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4525-2020

Geliş tarihi/Received: 24.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.08.2023



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

field (FIF) tekniği 6 MV foton enerjisi kullanılarak 33 fraksiyonda 2 Gy/gün, total doz 66 Gy olacak şekilde uygulandı (Şekil 1).

Hastaya Tıbbi Onkoloji kliniği tarafından karboplatin (AUC 5,5) ve paklitaksel (175 mg/m²) üç haftada bir üç saatlik infüzyon şeklinde altı kez uygulanmıştı.

Takibinde yaklaşık 4 yıl sonra 3. lomber vertebrada metastaz tespit edildi. Hastanın palyatif radyoterapi programı Haziran 2018 tarihinde kliniğimizde lomber 1-4 vertebralar bölgesine yönelik alan içi alan (FIF) tekniği kullanılarak 6 MV foton enerjisi 10 fraksiyonda 3 Gy/gün, total doz 30 Gy olacak şekilde uygulandı. Hastaya çene kemiği osteonekrozu için önlem olarak ağız-diş sağlığı muayenesi ardından bifosfanat tedavisi başlandı. Hastaya uygulanan lokal tedaviler Şekil 2'de şematize edilmiştir.

Yaklaşık 3 ay sonra akciğer metastazı tespit edilen hastaya dış merkezde etoposid tedavisi başlanarak Ekim 2019'da pulmoner metastazektomi yapılmış. Pulmoner metastatik lezyondan alınan doku biyopsisinden yapılan moleküler incelemede AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, HER2 (ERBB2), ERBB3, ERBB4, ESR1, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, HRAS, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, SMAD4, STK11 genleri çalışılmıştı. Ayrıca ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FLT3, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, PIK3CA kopya sayısı değişiklikleri araştırılmıştı. Mevcut tıbbi literatüre göre klinik olarak anlamlı olan mutasyon saptanamamıştı.

Progresyon tespit edilerek tedaviye paklitaksel eklenmişti. Kemoterapi programının tamamlanması ardından takip programına alınan hastanın akciğer nodüllerinde progresyon saptanması üzerine hastaya tekrar etoposid başlanmıştı. Tedavi

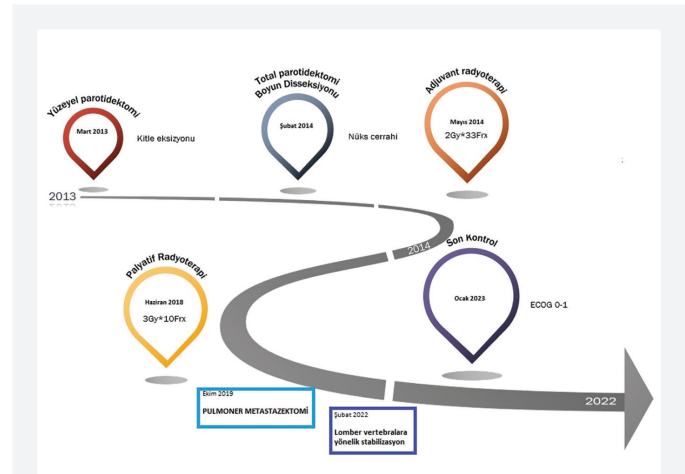
yanıtı stabil hastalık olarak değerlendirilince tedaviye oral endoksan ile devam edilmiş.

Sağ bacağa yayılan bel ağrısı şikayeti olan hastaya beyin ve sinir cerrahisi kliniği tarafından Şubat 2022'de laminektomi ve stabilizasyon amaçlı operasyon yapılmıştı.

Hasta son kontrolünde pulmoner metastazı ile ilk operasyon sonrası 120. ayda performansı (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 olarak takip edilmektedir (Şekil 3).

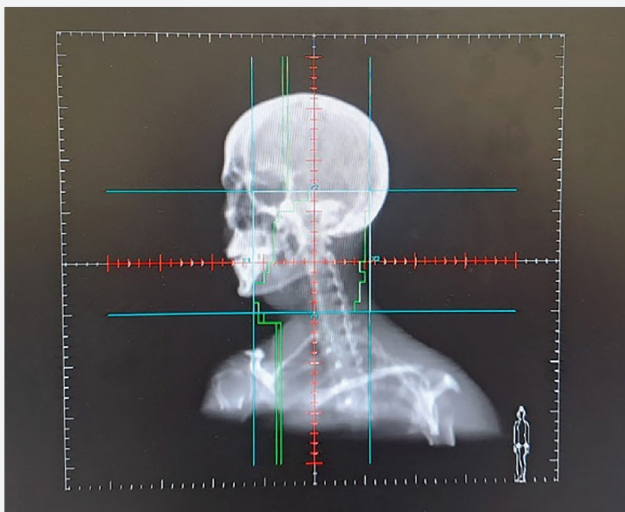
TARTIŞMA

Yüzeysel parotis bezi tümörleri için fizik muayenede ele gelen kitle en sık rastlanan bulgudur. Renkli Doppler görüntüleme ile ultrason incelemesi, parotis bezi kitlelerini saptamak



Şekil 2. Hastalık seyri sırasındaki lokal tedaviler

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group



Şekil 1. Adjuvant radyoterapi planından dijital rekonstrükte radyogram



Şekil 3. Posteroranterior akciğer grafi

ve değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ekonomik ve güvenilir bir yöntemdir. Ultrasonografik incelemenin dezavantajı malign-benign kitlelerin ayırt edilmesi konusunda düşük hassasiyetidir⁴.

Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle baş boyun bölgesi AKK hastalarının prospektif incelenmesi güç olmakla birlikte 2012'de 95 hasta ile başlayan Fransız çalışması (French National Network on Rare Head and Neck Cancers)⁵ yakın zamanda 470 olgu ile güncellenmiştir⁶. Çalışmada kadın/erkek oranı önceki literatür ile uyumlu olarak yaklaşık 3/2 olarak bildirilmiştir⁷. Minör tükürük bezleri cinsiyet oranına benzer şekilde majör tükürük bezlerine göre daha sık tutulmaktadır. Baş boyun kanserlerinde düşük gradeli T1 tümörlerde invaziv sınırlar ve perinöral invazyon varlığında adjuvan radyoterapi önerilirken AKK için komplet cerrahi sonrası bunlardan bağımsız olarak önerilmektedir. Baş ve boyun bölgesi AKK için cerrahi ardından 60 Gy ve üzeri dozlarda adjuvant radyoterapi standart tedavi olarak önerilmektedir⁷.

Olgumuzda, nüks sonrası uygulanan lokal adjuvant radyoterapi sonrası primer tümör bölgesinde nüks olmamasına rağmen sistemik metastaz gelişti. Hastaların risk değerlendirmesinin yapılarak lokal adjuvant tedavilerin zamanında yapılması önemlidir. Metastaz bölgelerine yönelik uygulanan palyatif radyoterapinin semptomatik başarısı hastalığın inatçı ilerleyişi karşısında sınırlı yarar sağlamıştır.

Metastatik AKK yavaş ilerleyen fakat tedaviye yanıtı sınırlı bir hastalıktır. Platin bazlı standart kemoterapi rejimleri tümör hücrelerinin differansiyasyonu nedeni ile lokal tedavi şansı olmayan, metastatik hastalarda düşünülmelidir. Sisplatin, doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonu, AKK için önerilmekte, 5-fluorourasil eklenmesi tedavi yanıtlarını etkilemekle birlikte yan etkileri nedeni ile sık tercih edilmemektedir. Sıklıkla paklitaksel-karboplatin ve sisplatin vinorelbin rejimleri tercih edilmektedir^{8,9}. Güncel çalışmalar hedeflenmiş tedavilere kaymıştır. Trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü ve koloni uyarıcı faktör reseptörü ile yapısal olarak benzer tirozin kinaz reseptörü c-kit proto-onkogeni AKK'da yüksek oranda tespit edilmiş olmasına rağmen reseptörü hedefleyen imatinib ile tedavilerden tatmin edici yanıt alınamamıştır (Tablo 1)^{8,9}.

Lenvatinib, FGFR1-3, VEGFR2, cKIT, RET ve PDGFR alfa ve beta'ya karşı yeni nesil bir multi-kinaz inhibitörüdür ve daha umut verici sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir¹¹. Medyan progresyonsuz sağkalımı 9,1 ile 17,5 ay arasında bildiren çalışmalar sonrası, özellikle pembrolizumab kombinasyonu güncel tedavi rehberlerinde yer bulmuştur¹².

SONUÇ

Metastatik AKK hastaları sağkalım süreleri metastatik evredeki farklı histopatolojik baş boyun kanserlerine nazaran daha

Tablo 1. AKK'da güncel sistemik ajan ve kombinasyonlar¹⁰

Kemoterapi	Cisplatin
	Cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin
	Cisplatin + gemcitabine
	Paclitaxel
	Vinorelbin
	Vinorelbine + cisplatin
Hedefe yönelik tedaviler	İmatinib
	İmatinib + cisplatin
	Dasatinib
	Cetuximab
	Gefitinib
	Lapatinib
	Dovitinib
	Sunitinib
	Regorafenib
	Nintedanib
	Lenvatinib
	Axitinib
İmmünoterapi	Sorafenib
	Pembrolizumab
	Pembrolizumab + vorinostat
	Pembrolizumab + radyoterapi
AKK: Adenoid kistik karsinom	

uzun olan hasta grubunu oluşturmaktadır. Çalışmaların 5-10 yıl üzeri takip süreleri ile planlanması yavaş seyirli ve ilerleyici hastalık için daha uygun görünmektedir. Uzun sürecek tedavi döneminde palyatif tedavilerin yanında güncel literatürdeki gelişmelerin hastaya uygunluğu belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Literatürde bu konudaki klinik çalışmalar ve eklenen olgu sunumları takipteki hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Y., Konsept: Y.B., Dizayn: Ö.Ç., Veri Toplama veya İşleme: L.Ş., Analiz veya Yorumlama: A.Y., Literatür Arama: Ö.Ç., Yazan: A.Y., L.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. Boyle TAC, St. Laurent S, Semus S, Joseph N. Epidemiology of adenoid cystic carcinoma in the United States. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):13600.
2. Cantù G. Adenoid cystic carcinoma. An indolent but aggressive tumour. Part A: from aetiopathogenesis to diagnosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021;41:206-14.
3. Slootweg P, Grandis J, Zidar N, Cardesa A, Gillison M, Helliwel T. Tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. In: WHO Classification of Head and Neck Tumours; 2017.
4. Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Sobol M, Cruz R, Sielska-Badurek E, Niemczyk K. The differential diagnosis of parotid gland tumors with high-resolution ultrasound in otolaryngological practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:3231-40.
5. Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt E, et al. Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares [Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors]. *Bull Cancer.* 2014;101:411-23.
6. Atallah S, Casiraghi O, Fakhry N, Wassef M, Uro-Coste E, Espitalier F, et al. A prospective multicentre REFCOR study of 470 cases of head and neck Adenoid cystic carcinoma: epidemiology and prognostic factors. *Eur J Cancer.* 2020;130:241-9.
7. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: Prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:152-9.
8. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol.* 2016;136:948-51.
9. Sahara S, Herzog AE, Nör JE. Systemic therapies for salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2021;11:4092-110.
10. Mueller SK, Haderlein M, Lettmaier S, Agaimy A, Haller F, Hecht M, et al. Targeted Therapy, Chemotherapy, Immunotherapy and Novel Treatment Options for Different Subtypes of Salivary Gland Cancer. *J Clin Med.* 2022;11:720.
11. Schvartsman G, Pinto NA, Bell D, Ferrarotto R. Salivary gland tumors: Molecular characterization and therapeutic advances for metastatic disease. *Head Neck.* 2019;41:239-47.
12. Castelnuovo P, Turri-Zanoni M. Adenoid Cystic Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol.* 2020;84:197-209.



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

Namık Kemal Tıp Dergisi'nin Editörü, aşağıdaki makaleyi geri çekmiştir:

Ali Taşkiran, Fadime Canbolat, Sena Nur Yücelli ve Burcu Çevreli tarafından yazılan "Sıçanlarda Öngörülemez Kronik Hafif Stres Kaynaklı Depresyon Modelinde Propolisin Antidepresan Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı makale, Cilt 11, Sayı 2, 94-104 sayfaları arasında yayınlanmış olup DOI 10.4274/nkmj.galenos.2023.48303 olarak kayıtlıdır.

Yapılan detaylı inceleme sonucunda, makalenin yöntem bölümünde bir hata olduğu tespit edilmiştir. Kit analizi kullanılarak gerçekleştirilen Serotonin ve Serotonin metabolitinin kromatografik miktar tayini analizlerinde, kit içerik özellikleri makalenin yöntem kısmında sehven hatalı bildirilmiştir.

Analiz kitlerinin üreticisi, sorumlu yazarın bilimsel araştırma ve yayın etiği çerçevesince hareket ederek gereğini yapmasını talep etmiştir; bu nedenle, makalenin tamamı yayından kaldırılmıştır. Tüm yazarlar geri çekmeyi kabul etmişlerdir.